UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938. — N° 21

LES ARSÉNO-RÉSISTANCES ET LES ARSÉNO-RÉCIDIVES AU COURS DU TRAITEMENT DU PIAN

Travail du Laboratoire de Médecine coloniale (Professeur H. BONNIN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 17 décembre 1937

PAR

Marcel-Émile-Jean-Marie HECKENROTH

Élève du Service de Santé de la Marine
Préparateur de Médecine exotique
Diplômé de Médecine Coloniale de l'Université de Bordeaux
Né à FORCALQUIER (Basses-Alpes), le 9 septembre 1912

Examinateurs de la Thèse

MM. BONNIN, professeur ..... *Président.*
MANDOUL, professeur .....
R. SIGALAS, professeur ..... *Juges.*
VITTE, professeur .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, place Saint-Christoly
—
1937

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536509_0051

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938. — N° 21

LES ARSÉNO-RÉSISTANCES ET LES ARSÉNO-RÉCIDIVES AU COURS DU TRAITEMENT DU PIAN

Travail du Laboratoire de Médecine coloniale (Professeur H. BONNIN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 17 décembre 1937

PAR

Marcel-Émile-Jean-Marie HECKENROTH

Élève du Service de Santé de la Marine
Préparateur de Médecine exotique
Diplômé de Médecine Coloniale de l'Université de Bordeaux
Né à FORCALQUIER (Basses-Alpes), le 9 septembre 1912

Examinateurs de la Thèse

MM. BONNIN, professeur ..... *Président.*
MANDOUL, professeur .....
R. SIGALAS, professeur ..... *Juges.*
VITTE, professeur .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, place Saint-Christoly

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	.	Chirurgie générale	LOUBAT.
id.	DUFOUR.	id.	MASSÉ.
Physiologie	N.	id.	DARGET.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	N.
id.	DELMAS-MARSALET.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DE GRAILLY.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	N.
id.	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Physique médicale et pharmaceut que	AURIAC.
Physiologie	PETITEAU.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Urologie	DARGET.
Accouchements	RIVIÈRE.	Botanique	GIRARD.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Bactériologie	MOUREAU
Puériculture	FAUGÈRE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique	MESNARD.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MES ONCLES

MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PERE ET A MA MERE

Je vous joins tous les deux dans un même et profond amour. Trouvez, chers parents, dans ce modeste travail, le témoignage bien faible de mon affection infinie, en échange de tout l'amour que vous m'avez prodigué.

Trouvez-y aussi mes sentiments d'admiration et de reconnaissance. Au prix de maints sacrifices, et dans l'exemple du devoir et de l'honneur, vous avez élevé une famille de neuf enfants. Pour tous les bienfaits dont vous nous avez comblés, merci.

A MES GRANDS-PARENTS

Avec mon profond amour et ma vive reconnaissance pour une vie entière de labeur et de dévouement.

A MON FRERE

MAURICE HECKENROTH

Ingénieur des Arts et Manufactures.

Mon meilleur ami.

A MES FRERES ET A MES SŒURS

Avec toute ma tendresse.

A MON ONCLE ET PARRAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR HECKENROTH

Médecin général des Troupes coloniales,
Inspecteur général de l'Hygiène et de la Santé publique en Indochine,
Commandeur de la Légion d'honneur,

Dont la belle carrière coloniale, faite toute de travail et de conscience professionnelle, sera toujours pour moi un exemple à suivre.

A MES ONCLES :

Emile HECKENROTH
Docteur F. HECKENROTH
Jean BERNARD
Docteur Henri BERNARD
Docteur Pierre NALIN

Au Colonel J. HECKENROTH

ET A LEUR FAMILLE

A MES AMIS

Louis AUBERT — Jean ROBILLOT
Ernest GIREUD — Georges GIRAUD

Docteurs en médecine.

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET COLONIALE

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE BORDEAUX

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET COLONIALE

A MES JUGES

A Monsieur le Médecin Général CAZAMIAN

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Sante
de la Marine et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BONNIN

Professeur de Médecine coloniale et de Clinique des maladies exotiques
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans notre travail par ses bienveillants conseils.

Nous sommes fier d'avoir été préparateur à son laboratoire de la Faculté et d'avoir bénéficié de son enseignement clinique et pratique.

Qu'il soit assuré de notre vive et respectueuse gratitude.

AVANT-PROPOS

Au début de cette thèse, il nous est agréable de formuler nos remerciements les plus sincères à tous ceux qui, par leurs conseils ou par leurs documents, nous ont aidé à son élaboration.

Nous tenons tout d'abord à renouveler à notre Maître, M. le Professeur H. Bonnin, nos sentiments de vive reconnaissance. Nous avons été stagiaire dans son service d'hôpital, préparateur à son laboratoire de la Faculté : il nous a toujours témoigné des marques d'intérêt auxquelles nous avons été très sensible. C'est lui qui nous a donné le sujet de notre thèse et qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury. Il a dirigé notre travail avec bienveillance et autorité, nous le prions de trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

Nos remerciements vont également à MM. les Professeurs Mandoul, R. Sigalas et Vitte, qui, aimablement, ont consenti à nous entendre exposer les conclusions de notre sujet.

Nous ne saurions manquer d'adresser nos remerciements les plus vifs à M. le médecin général Botreau-Roussel et au Médecin Colonel Sicé, auprès desquels nous avons trouvé un si cordial accueil quand nous sommes allé les mettre au courant de notre travail. Ils nous ont prodigué des encouragements et donné des conseils éclairés dont notre thèse a largement bénéficié.

Enfin, nous remercions les médecins des Troupes coloniales de Marquecissac, Guillermhou, Lombard et Arétas, qui, de près ou de loin, ont contribué à rendre notre tâche plus facile.

LES ARSÉNO-RÉSISTANCES ET LES ARSÉNO-RÉCIDIVES AU COURS DU TRAITEMENT DU PIAN

INTRODUCTION

La résistance de certaines maladies à l'action de leur médicament spécifique est maintenant une notion bien établie sinon absolument connue dans sa pathogénie et surtout dans son traitement. Parmi ces résistances médicamenteuses, il en est une, à l'heure actuelle, qui tient une place prépondérante à cause de sa fréquence croissante et des graves problèmes sociaux qu'elle entraîne : c'est la résistance à l'arsenic.

L'arsenic, en effet, introduit dans la thérapeutique en 1907 par Ehrlich, est un des médicaments de choix, peut-être le plus actif, de nombreuses affections à protozoaires, parmi lesquelles, pour n'en citer que deux, la syphilis et la trypanosomose. Ce sont ces deux maladies surtout qui ont bénéficié de nombreux travaux effectués tant en France qu'à l'étranger sur les arséno-résistances. Ces travaux nous ont

éclairé sur ce qu'il fallait entendre par arséno-résistance, mais surtout ils ont contribué à nous mettre en garde contre ses dangers, en posant au médecin des problèmes de pratique courante, de telle sorte qu'aujourd'hui chacun doit compter avec elle et redouter son apparition. Cependant, ces problèmes n'ont pas tous été résolus. C'est ainsi que l'on a encore des notions imprécises sur la pathogénie de ce phénomène et surtout — et ce second point n'est sans doute que la conséquence du premier — l'on ne connaît pas encore le moyen efficace d'en éviter l'apparition et, s'il s'est créé, le moyen de le détruire.

Quand Ehrlich, à propos de la syphilis, lança dans le monde la nouvelle de la therapia sterilisans magna par la médication arséno-benzolée, les espérances furent grandes. Cet auteur, averti par ses expériences de 1907 sur les trypanosomes, de l'existence de l'arséno-résistance, avait établi sa thérapeutique sur une seule injection massive, stérilisante de médicament. Cette méthode ne fut pas longtemps suivie, et l'on institua le traitement de la syphilis par de petites doses croissantes d'arsenic. Mais bientôt, les premiers insuccès apparurent. Dès 1910, Ravaut, dans une communication à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, qui est restée célèbre, signale des cas de résistance de la maladie à l'arsenic. Par la suite, les publications et observations de malades augmentèrent, et non seulement l'on constatait des échecs du traitement arséno-benzolé, mais encore on rapportait des cas où la maladie subissait une aggravation, un coup de fouet, comme si, sous l'influence du médicament nouveau qu'on lui opposait, le mal s'ingéniait à redoubler de violence pour lui faire face.

De jour en jour, les syphilis deviennent plus difficiles à traiter. On augmente les doses, on emploie une autre marque du produit, on utilise d'autres portes d'entrée, on varie les médications, et, malgré toutes ces manœuvres, les insuccès semblent de moins en moins être une exception.

Des faits semblables, il est vrai, ne sont pas nouveaux.

Gilbert, au XIX^e^ siècle, devant des syphilitiques chez lesquels la médication mercurielle ne donnait plus de résultats ou très peu, n'avait-il pas déjà préconisé le traitement mixte iodo-mercuriel ? Et, quelques années plus tard, en 1856, c'était Ricord, qui, pour les mêmes raisons, employait l'iodure d'arsenic — première mais timide apparition de ce médicament dans le traitement de la syphilis — associé à la médication mercurielle.

Mais aujourd'hui les cas de médicamento-résistance prennent une importance qu'à cette époque on n'aurait pu prévoir. Les syphiligraphes parlent de bi et même de tri-résistance... et ce qui rend encore plus inquiétante cette augmentation du nombre des résistances des maladies par accoutumance ou par d'autres processus que nous étudierons plus loin, c'est que ce phénomène ne s'étend pas seulement aux résistances chimiques, il semble que ce soit presque un fait général. Ainsi, dans d'autres domaines de la thérapeutique, la sérothérapie, par exemple, il faut considérablement augmenter les moyens pour arriver à des fins quelquefois insignifiantes : le sérum antidiphtérique, efficace à son début à des doses de 20 à 30 cm^3 pour guérir les diphtéries les plus graves, demande aujourd'hui à être employé à des quantités énormes : 100, 150 cm^3 et plus, et souvent des insuccès en sont la paradoxale récompense ! De même, le méningocoque résiste depuis quelques années de plus en plus au sérum antiménigococcique. Dans un autre domaine encore, on a signalé des résistances médicamenteuses. Ainsi Rathery, Froment, Mauriac, ont rapporté des cas de diabète insulino-résistant.

Le Professeur Dubreuil, à propos des médicamento-résistances, constate dans la lutte contre les maladies de la vigne les mêmes faits que chez les malades. Cet auteur, dans le *Journal de médecine de Bordeaux* (oct. 1931), écrit :

« Les premières invasions de mildiou ont été foudroyantes, puis est venu Millardet, avec sa bouillie cuprique. Au

début, une seule aspersion de bouillie faite au moyen d'un petit balai, suffisait pour juguler l'attaque. Un peu plus tard, on faisait deux, rarement trois traitements avec un pulvérisateur à main. Maintenant, avec des instruments perfectionnés, lançant des nuages de fines gouttelettes, pénétrant entre et sous les feuilles, on fait huit et dix traitements dans la saison sans arrêter les invasions subintrantes de la maladie... J'ai réduit mon vignoble de moitié, je consomme deux fois plus de sulfate de cuivre, et j'ai moins de résultat. »

L'auteur cite un exemple analogue, dans le même domaine, à propos de l'action du soufre sur l'oïdium de la vigne; et il ajoute :

« La composition du médicament soufre ou sulfate de cuivre n'a assurément pas changé depuis vingt-cinq ans, il faut donc que ce soit la vigne ou son parasite cryptogamique qui se soient modifiés. Les germes du mildiou qui infectent nos vignes proviennent de cultures qui, d'années en années, ont survécu à des sulfatages répétés, sont devenus cupro-résistants et le deviendront de plus en plus. »

Mais de toutes les affections, celles qui paraissent être le plus l'objet d'une résistance aux médicaments, ce sont les protozooses. Ainsi, le paludisme et l'amibiase se montrent parfois partiellement réfractaires à leur spécifique, la quinine et l'émétine. On a cité également des observations de médicamento-résistances dans la fièvre récurrente. Mais c'est surtout dans la syphilis et la trypanosomose que le phénomène a été le plus souvent constaté et le mieux étudié. Le pian, maladie à tréponème, très répandue entre les tropiques, n'échappe pas non plus aux médicamento-résistances. Les observations des médecins coloniaux à ce sujet sont absolument frappantes. Alors que le pian réagissait merveilleusement il y a quelques années au traitement arsenical, alors qu'une seule injection de novarsénobenzol, deux à la rigueur, suffisaient pour obtenir un affaissement, une

dessiccation, puis une disparition définitive des framboises pianiques, aujourd'hui on constate de nombreuses rechutes de la maladie, et celles-ci se montrent le plus souvent arséno-résistantes. Leur nombre depuis quelque temps augmente sensiblement.

Et dans ce cas particulier des maladies parasitaires (peut-être aussi dans les maladies infectieuses à médicament spécifique), puisque le caractère de résistance se transmet par le parasite à travers les hôtes, ainsi que l'ont montré récemment et d'une façon absolue Yorke à Liverpool et Launoy à Paris, ne court-on pas à la création de races de parasites résistants contre lesquels toute médication sera un jour très difficile, sinon impossible ? Ne risquera-t-on pas alors de nuire gravement au malade avant d'avoir seulement inquiété l'agent pathogène ?

A maintes reprises, M. le Professeur Bonnin nous a entretenu de ces problèmes capitaux, touchant aux bases de la thérapeutique moderne. La nécessité, plus que jamais, du diagnostic précoce de l'affection, les dangers des fausses thérapeutiques au début de la maladie ou des doses insuffisantes, la notion des cures préventives (qui peut-être ne font que préparer un terrain sur lequel l'action d'un médicament sera plus tard difficile ou même nulle), sont autant de questions qui nous ont rapidement et vivement intéressé.

Aussi, quand le Professeur Bonnin nous proposa pour sujet de thèse : *l'Arséno-résistance dans le pian*, c'est conscient de l'intérêt du travail qu'il nous confiait que nous nous sommes mis à l'œuvre. En effet, outre la notion d'actualité, outre les faits de pratique courante qui s'y rattachent pour les médecins coloniaux qui ont journellement un grand nombre de pianiques à traiter, cette étude, par les rapports étroits qui existent entre le pian et la syphilis, pourrait constituer, si elle est menée à bien, une contribution utile au traitement des syphilis arséno-résistantes.

Après un historique sur l'arséno-résistance en général, et dans le pian en particulier, nous nous proposons dans ce travail :

1° de résumer brièvement les notions acquises sur les arséno-résistances en général : définition, classification, degrés, pathogénie et caractères de ce phénomène;

2° en nous basant sur ces connaissances, de montrer dans le pian la fréquence des arséno-récidives et des arséno-résistances. Nous publierons quelques observations parmi les plus typiques de pian résistant à l'arsenic;

3° d'étudier, d'une part, le traitement d'une arséno-résistance en cours; d'autre part, la prophylaxie des arséno-résistances et des arséno-récidives.

Enfin, nous verrons les conditions nécessaires à la réalisation pratique de cette lutte contre le pian-endémie.

HISTORIQUE

L'histoire de l'arséno-résistance dans le pian se résume à bien peu de chose.

En 1911, Castellani applique le 606 d'Ehrlich au traitement de l'affection pianique.

La première observation d'arséno-résistance dans le pian est rapportée par Mouchet et Dubois en 1913. Il s'agit d'un malade traité l'année précédente par Broden, et qui, récidivant, se montre cette fois résistant à l'arsenic.

Kerneis, Monfort et F. Heckenroth constatent les merveilleux effets de l'arsénobenzol, mais cependant citent un cas d'arséno-récidive, six mois après le blanchiment.

Dans les années suivantes, différents auteurs signalent le danger des petites doses d'arsenic dans le traitement du pian et la possibilité des arséno-récidives : Marcel Léger, Da Silva, Araujo, Botreau-Roussel, Montel, Sicé, de Marqueissac, etc.

Mais nous n'avons trouvé que deux publications faisant l'objet d'une étude spéciale de l'arséno-résistance dans le pian. Celle d'Heinemann : *Rapport sur deux cas de pian résistant au salvarsan* (1928), et celle de Boenjamin : *Emploi du solganal B dans les cas de pian résistant à l'arsphénamine* (1934).

Cependant, nous pensons que ce bref chapitre, pour être aussi complet que possible, doit comprendre un historique rapide des arséno-résistances en général. Ici, les travaux sont nombreux, et nous ne retiendrons que les publications saillantes.

C'est à propos des trypanosomoses et de leur traitement par les composés arsenicaux qu'ont été faites les premières observations d'arséno-résistance.

En 1907, dans le laboratoire d'Ehrlich, Franckel et Roehl constatent que la parafuchsine ajoutée à la nourriture de souris atteintes de nagana, provoque la disparition des trypanosomes du sang périphérique. Mais la maladie ayant récidivé et de nouvelles administrations de la drogue ayant été faites, il arriva un moment où toute action de celle-ci sur les parasites demeura nulle. C'était la première observation de la résistance de parasites à un médicament.

Elle fut bientôt suivie par la découverte d'autres races de trypanosomes résistantes à d'autres substances, parmi lesquelles l'arsenic et son dérivé le premier employé, l'atoxyl.

Ce fut Ehrlich qui, le premier, transporta cette notion dans le domaine des maladies de l'homme, et il signala le danger des infections trypaniques résistantes. Par analogie, ces conclusions furent appliquées à la syphilis, dont Ehrlich venait de découvrir la médication par l'arsénobenzol.

La même année, Ehrlich et Hata, par des expériences demeurées classiques, étudient le phénomène de l'action des médicaments sur les parasites, et recherchent la pathogénie de l'arséno-résistance.

En 1908, Mesnil et son élève Brimont étudient la résistance des trypanosomes à l'atoxyl et à l'émétique et sa conservation.

Les travaux de Breinl et Nierenstein, de Moore, Nierenstein et Todd, ceux de Plimmer et Batemann, et ceux de F. Heckenroth contribuent à l'étude de la recherche de races de nagana résistantes d'emblée à l'arsenic et à l'émétique.

En 1910, dans le domaine clinique, Ravaut signale des cas de syphilis résistante à l'arsenic, et, dans une publication à la Société des Hôpitaux de Paris, dénonce les dangers des récidives et des résistances dans la médication arsenicale de cette affection, et préconise le traitement plurimédicamenteux de la syphilis et les cures de consolidation.

Dès 1910, également, Gougerot, Milian, signalent des cas de syphilis arséno-résistante. Hudelo, Jolivet, en 1911; Gau-

cher et Franckel, en 1913; Giroux et Mlle Patte, en 1914, publient des cas semblables.

Conder, expérimentant l'action du salvarsan sur le spirochète de la fièvre récurrente, conclut à la possibilité d'un état réfractaire au traitement, qu'il rapporte à un phénomène d'arséno-résistance (1911).

En 1917, Akatsu et Noguchi, étudiant sur le tréponème pâle, arrivent à des résultats identiques.

Jusqu'en 1922 environ, les travaux et publications demeurent épars, et la question reste encore obscure. Depuis cette date, les travaux ont été plus nombreux, et leurs conclusions plus fructueuses. Ces travaux, d'ailleurs, coïncident, pour la syphilis surtout, avec une augmentation sensible du nombre des cas d'arséno-résistance. C'est ainsi que la syphilis arséno-résistante a été l'objet de plusieurs thèses : Lavaud (Paris, 1921), Geray (Paris, 1924), Aristoff (Paris, 1930), Bacquelin (Paris, 1931), Martin (Bordeaux, 1931). Mais surtout il faut citer les nombreuses publications et communications de Gougerot, de Milian, de Lacassagne, Massia et Froment, de Queyrat, de Petges, de Hudelo, etc.

En 1932, à la Réunion dermatologique de Strasbourg, la question des réactions sérologiques irréductibles dans la syphilis donne lieu à une importante discussion.

Enfin, ces toutes dernières années (1930-1936), des études expérimentales très importantes ont été effectuées sur les arséno-résistances : Warrington Yorke et Duke, à Liverpool; Launoy, à Paris; Barlowatz, Von Jancso, Hassko, etc., étudient, surtout pour la trypanosomose, la nature, la pathogénie et la transmission de la résistance. Tous ces travaux ont été rapportés très fidèlement dans la thèse de Crozafon (Bordeaux, 1936), à laquelle nous renvoyons le lecteur pour une documentation bibliographique plus complète.

CHAPITRE PREMIER

LES ARSENO-RESISTANCES EN GENERAL

I. — *Définition.*

A propos de l'arséno-résistance des trypanosomes, Crozafon, dans sa thèse si documentée (Bordeaux, 1936), parlant de la complexité des travaux et des divergences d'idées des différents auteurs sur cette question, estime que celles-ci proviennent surtout des significations différentes données à l'expression « arséno-résistance », selon qu'elle est employée par un pharmacologiste, par un biologiste ou par un médecin.

« Pour les uns, dit Crozafon, le mécanisme du phénomène doit être recherché dans les modifications du parasite. C'est le trypanosome qui est responsable de l'apparition de la résistance. Ces chercheurs s'adressent à des études *in vitro*. On est en présence de germes arséno-résistants, devenus tels par le seul contact avec les produits arsenicaux. »

L'arséno-résistance est alors considérée comme l'arséno-résistance des parasites.

Pour ceux qui étudient l'arséno-résistance *in vivo*, chez divers animaux de laboratoire, l'organisme qui héberge les parasites entre en jeu dans la constitution de ce phénomène.

Enfin, chez le malade, la question est plus complexe, car « ce qui se passe en lui, prime ce qui se passe dans le parasite ». Aussi, pour le médecin, bien que la résistance des parasites soit dans son esprit un élément très important de la résistance des troubles morbides à l'action du médicament, l'arséno-résistance consistera-t-elle dans la constata-

tion pratique de l'échec du traitement, qui d'ordinaire lui donnait des résultats rapides et durables. La résistance sera pour lui la *résistance de la maladie*.

En effet, dans la lutte contre l'affection, les choses ne se passent pas comme dans un tube à essai, où l'on met en présence les germes à détruire et le médicament qu'on leur oppose. Il y a entre l'organisme et la drogue une combinaison en vue d'une « défense active ». Peut-être même le médicament agit-il indirectement après avoir été activé, rendu parasitotrope, par des réactions organiques encore mal déterminées. Or, cette action vise le parasite, mais elle s'adresse aussi aux troubles que celui-ci a engendrés. Et il s'agit là de deux facteurs bien différents dont le premier seulement intéresse le pharmacologiste, mais qui, chez le malade, sont confondus. Ils le sont à tel point, que le médicament peut très bien avoir frappé de mort les parasites sans que les troubles morbides aient pour cela régressé. En effet, on sait que ceux-ci peuvent évoluer pour leur propre compte alors que l'agent pathogène est supprimé même depuis longtemps. Inversement d'ailleurs, le médicament peut parfaitement agir sur des lésions dont l'agent pathogène a disparu spontanément.

Aussi, nous comprenons facilement l'embarras du médecin qui doit donner une définition à l'arséno-résistance, car chez le malade — qui surtout l'intéresse — l'arséno-résistance du parasite et l'arséno-résistance de la maladie sont confondues. C'est pourquoi, nous plaçant d'un point de vue pratique, nous définirons une médicamento-résistance : la *résistance de la maladie* à l'action d'un médicament habituellement et rapidement actif, dans des conditions d'administration identiques.

S'il est difficile de définir la résistance, un test de celle-ci nous paraît absolument impossible à déterminer. En effet, où finit l'arséno-sensibilité ? Quand commence l'arséno-résistance ? Dans d'autres affections, telles que la maladie du sommeil, où pourtant l'on possède des tests de morbidité

précis, comme la ponction des ganglions, l'hyperleucocytose et l'hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien, la présence des germes dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, les auteurs ont renoncé à cette tentative. Or, chez un pianique en évolution, la recherche du *Treponema pertenue* dans les pianomes est le plus souvent inutile, car rapidement les germes ne sont plus décelables, soit qu'ils aient réellement disparu, soit qu'ils soient cachés par des germes secondaires, soit encore qu'on ne puisse les mettre en évidence. Quant aux réactions sérologiques, elles ne nous donnent que des résultats imprécis et inconstants, dont on ne peut encore tenir compte pour établir un test formel de sensibilité ou de résistance de la maladie aux médicaments.

Aussi, pour le moment, ne peut-on guère se fier qu'à la simple constatation des faits sur un grand nombre de cas, par l'observation attentive et suivie des malades.

II. — *Classification et formes des arséno-résistances.*

Tout d'abord, il convient d'éliminer les fausses arséno-résistances :

a) L'échec du traitement par des doses manifestement trop insuffisantes. Cette restriction semble évidente, pourtant elle nous paraît nécessaire en raison du grand nombre de cas qu'on a rapportés arséno-résistants, et qui relevaient seulement d'une thérapeutique tout à fait insuffisante ou mal conduite. Il est évident, comme le dit Crozafon, que si l'on considérait comme arséno-résistants les malades chez lesquels 1 ou 2 injections de 914 ne suffisent pas pour enrayer définitivement la maladie, ils le seraient presque tous. Cependant, nous verrons qu'en médecine indigène les cas de traitement nettement insuffisant sont excessivement nombreux, et nous serons bien obligé de compter avec eux, car ils sont à l'origine de la plupart des arséno-résistances caractérisées.

b) L'échec thérapeutique ou arséno-impuissance (Sicé). Le

malade est vierge d'arsenic. La maladie suit son cours normalement. On institue aussitôt un traitement sérieux en intensité et en fréquence. Les résultats sont nuls. On ne peut parler d'arséno-résistance. Tout simplement, le malade ne réagit pas, il s'agit d'un « état préexistant », naturellement réfractaire, du complexe parasite-porteur, vis-à-vis de l'arsenic. En effet, s'il est évident que le germe intervient, il n'en reste pas moins fort vraisemblable que le sujet n'utilise pas le médicament pour la lutte contre le germe ou ses manifestations morbides, ou même quelquefois ne le tolère pas.

On a encore appelé cet état arséno-résistance d'emblée, pour l'opposer à la résistance acquise. Et nous pensons que ce terme est exact, mais nous lui préférons celui d'échec thérapeutique ou d'arséno-impuissance, car jusqu'à maintenant les auteurs ont également confondu sous le vocable arséno-résistance d'emblée, des arséno-résistances qui paraissaient primitives, chez le porteur, mais qui, en fait, résultaient d'un caractère acquis.

Et nous comprenons mieux maintenant pourquoi Crozafon, qui n'établissait pas cette distinction, écrivait en parlant des arséno-résistances d'emblée qu'elles « sont souvent moins primitives qu'il ne semble ».

En effet, outre l'échec thérapeutique, si rare, que pratiquement on peut le négliger, il était classique d'appeler arséno-résistance d'emblée des formes qui, en clinique, paraissaient telles, mais qui, en réalité, n'avaient rien de spontané, rien de naturel, rien de primitif. Ces formes, qu'on doit désormais classer dans les arséno-résistances acquises, sont les suivantes :

1° Les arséno-résistances résultant uniquement d'une transmission par le parasite, du caractère de résistance. La résistance a été acquise par le germe chez un premier porteur, et elle se transmet chez un second, où elle paraît se montrer primitive. Il n'en est rien.

2° Les arséno-résistances précoces, résultant d'une accoutumance très rapide à l'arsenic, celle-ci pouvant s'établir dès

la première injection, si cette dernière n'est pas du premier coup stérilisante. Et alors, les symptômes n'ayant pas le temps de disparaître, la résistance, quoique acquise, semble s'être manifestée d'emblée. C'est un phénomène analogue aux arséno-récidives précoces ou associées de la syphilis.

3° Les arséno-résistances acquises après un traitement arsenical antérieur plus ou moins ancien, pour une affection le plus souvent tout autre que la maladie en cours, et que le sujet n'accuse pas ou ne se rappelle pas.

En définitive, toute arséno-résistance est secondaire, ou plutôt acquise. Elle peut l'être : héréditairement, par l'intermédiaire du parasite, support et vecteur de la résistance; immédiatement et précocement chez le malade, ou secondairement, après un traitement arsenical antérieur.

Mais le cas le plus fréquent est celui où l'acquisition de la résistance s'opère lentement chez le porteur, en quelque sorte d'une façon perceptible. Le malade a vu ses accidents sensibles, éruptions framboesiformes, disparaître sous l'effet d'une ou plusieurs injections d'arsenic. Il a continué ses cures, plutôt mal que bien, ce qui est en particulier l'apanage de l'indigène dans le cas du pian, et, à un moment donné, variable d'ailleurs, il présente une récidive qui malheureusement, dans un grand nombre de cas, donnera naissance à une arséno-résistance caractérisée.

III. — *Les degrés de l'arséno-résistance.*

L'arséno-résistance peut affecter divers degrés, qui sont : l'arséno-résistance atténuée ou relative, l'arséno-résistance caractérisée et l'arséno-activation.

A. — Arséno-résistance atténuée.

La maladie est influencée par l'arsenic. Mais la régression des symptômes est lente. Cette régression est souvent complète, et le malade évolue vers la guérison. Mais souvent

aussi, à un degré plus marqué de résistance, elle est incomplète, et alors elle peut s'orienter vers une arséno-résistance caractérisée. On l'a encore appelée demi-arséno-résistance, arséno-résistance larvée ou relative. Nous proposons le terme d'*arséno-rétivité*, qui montre bien, d'une part, la difficulté du médicament à agir, et, d'autre part, qui laisse un doute quant à l'effet terminal de la drogue vers la réussite ou vers l'échec.

On a beau augmenter les doses, répéter les cures, la maladie réagit très paresseusement à l'arsenic. On peut l'observer à tous les stades de la maladie, dans le pian comme dans la syphilis. Nous en publierons plusieurs observations relatives à l'infection pianique.

C'est à propos de ces cas arséno-rétifs que Gougerot écrit avec beaucoup de justesse, parlant de la syphilis : « Cette forme larvée et trompeuse de l'arséno-résistance mérite d'être mieux connue des médecins. Alors que les syphilis arséno-résistantes complètes s'imposent au moins averti, les syphilis demi-arséno-résistantes passent trop souvent inaperçues. En effet, l'arsenic agit, mais lentement, incomplètement. Cette action trompe malade et médecin. Presque toujours on s'acharne à continuer l'arsénobenzol, qui commence à agir, on s'étonne de son peu d'action; or, on perd un temps précieux... »

Dans le pian, il en est de même, et l'on ne doit jamais dans de tels cas poursuivre la thérapeutique arsenicale, car on risque de transformer une arséno-rétivité en arséno-résistance complète, irréductible. Et ceci, d'autant plus que le bismuth donne alors des résultats merveilleux.

B. — Arséno-résistance complète.

Ici, les accidents ne sont absolument pas influencés par l'arsenic.

Comme nous l'avons vu, elle est toujours acquise et peut se classer dans un des groupes suivants : acquise par trans-

mission, acquise précocement, acquise après un traitement arsenical antérieur, ou encore acquise après un blanchiment d'une durée plus ou moins longue. Dans ce cas, il s'agit d'une récidive de la maladie, qui devient résistante. En réalité, il ne s'agit pas de récidive dans le sens propre du mot, ce n'est qu'une récidive des accidents visibles, car à bas bruit l'infection avait continué à évoluer.

A ce sujet, Gougerot met en relief la différence entre arséno-résistance et arséno-récidive. La résistance, nous l'avons vu, est l'échec d'un traitement dans une maladie habituellement et rapidement guérie par un médicament dans des conditions d'administration identiques. Au contraire, dans la récidive, la maladie a été guérie de ses accidents visibles. Le malade a été blanchi, selon une expression qui est devenue classique; mais quelques jours, quelques semaines ou quelques mois après la dernière injection arsenicale, la maladie récidive sous la même forme que la forme première ou sous une forme différente. L'arsenic n'a eu qu'une action temporaire parce qu'administré à trop faibles doses ou à doses trop espacées. Il y a eu seulement un succès symptomatique, un blanchiment mais non une guérison.

Certains prétendent que cette récidive montre déjà un premier degré de résistance à l'arsenic, résistance larvée, a-t-on dit. Nous ne le croyons pas, car dans la plupart des cas, si le traitement avait été effectué normalement en intensité, en fréquence et en durée, la récidive ne serait pas survenue. Et même, dans un grand nombre de cas de récidive manifeste, la reprise du traitement peut parfaitement amener une guérison rapide et définitive.

Cependant nous l'étudierons en détails au deuxième chapitre, non seulement à cause de son énorme fréquence en pays tropicaux, mais aussi et surtout parce qu'elle peut très bien ne pas répondre à la reprise du traitement; dans ces cas, la récidive est devenue résistante, et nous nous trouvons alors en présence d'une arséno-résistance caractérisée. C'est ce dernier mode d'apparition qui est de beaucoup le

plus fréquent de tous les cas d'arséno-résistance complète.

Un exemple frappant nous montre le rôle du traitement arsenical antérieur dans la création de ces arséno-résistances : en 1934, Aretas, affecté au cercle de Man, neuf encore à l'action médicale, a visité en dix mois un très grand nombre de pianiques et n'a constaté que « quelques cas d'arséno-résistance ». Au contraire, à Séguéla, où l'arsenic est employé depuis longtemps, le nombre des pianiques était deux fois moindre, tandis que les arséno-résistances se sont montrées très fréquentes.

Comme l'arséno-rétivité, l'arséno-résistance caractérisée peut apparaître aux diverses périodes de la maladie. Mais par contre, ici, il est des cas — heureusement rares — où l'abandon du traitement arsenical au profit du traitement bismuthique, n'amène pas l'amélioration rapide escomptée. Cependant, nous verrons que, presque toujours, la résistance est rompue par le changement de thérapeutique.

C. — Arséno-activation.

On donne le nom d'arséno-activation, ou celui qui nous paraît superflu de stimulo-arséno-résistance, à une forme anormale, grave et heureusement peu fréquente de l'arséno-résistance. C'est un phénomène par lequel, sous l'influence des arsenicaux, au lieu de s'améliorer, non seulement la maladie résiste, mais surtout elle s'aggrave. Il ne s'agit pas là d'une réaction d'Herxheimer, qui survient surtout à la première injection arsenicale et par laquelle la maladie subit uniquement un coup de fouet, auquel fait suite, si le traitement est continué, une amélioration nette et durable. Et il semble même que la réaction d'Herxheimer traduise plutôt un état d'arséno-sensibilité et ait secondairement une influence heureuse sur l'évolution de la maladie.

Au contraire, dans l'arséno-activation, il y a une aggravation indiscutable. Non seulement les signes morbides ne régressent pas, mais ils ont une tendance à s'accentuer, et ceci à chaque nouvelle injection, si bien que, dans ces cas,

la courbe de la maladie en intensité peut se figurer par un escalier ascendant. Il n'y a pas de coup de fouet passager, simple clocher sur la courbe, il y a une réelle aggravation.

Nous verrons ci-dessous que la nature de ce phénomène semble étroitement liée à ce que Vernes a appelé le pouvoir de provocation des arsénobenzènes. C'est à propos de tels cas dans la syphilis, que certains auteurs se sont demandé si parfois le 914 n'avait pas accéléré l'apparition d'accidents secondaires et si des syphilis latentes n'avaient pas été réveillées à la suite d'une cure de novar.

Ces cas sont rares, certes, à côté de ceux qui traduisent une simple exacerbation momentanée de la maladie, mais leur nombre augmente sensiblement d'année en année, et ils méritent, pour cette raison, et à cause de leur gravité, de retenir désormais l'attention des médecins. Nous verrons que ces cas d'arséno-activation sont rares dans le pian; cependant, nous en publierons deux exemples.

IV. — *Pathogénie de l'arséno-résistance.*

L'arséno-résistance est un phénomène complexe dont la pathogénie n'est pas encore résolue définitivement; nous nous bornerons surtout dans ce paragraphe à résumer les résultats des travaux et recherches qui ont été effectués sur cette importante question.

Deux problèmes se posent :

A. Quel est le mécanisme intime de l'arséno-résistance ?

B. Comment expliquer l'augmentation des cas d'arséno-résistance depuis une quinzaine d'années ?

On conçoit tout l'intérêt qu'il y a à résoudre l'un et l'autre, ne serait-ce qu'au point de vue du traitement et de la prophylaxie de ce phénomène.

A. — Comment se crée l'arséno-résistance.

Il convient de noter que trois facteurs doivent intervenir dans la formation de l'arséno-résistance : le médicament, le

parasite et l'organisme parasité. Quelles sont les parts respectives de responsabilité de chacun d'eux ?

a) Le médicament.

Le médicament arsenical intervient certainement dans la création de l'arséno-résistance lorsqu'il est administré à doses trop faibles ou à doses trop espacées ou encore pendant une durée trop courte. Il se crée en effet une accoutumance à la drogue, une mithridatisation qui est responsable de l'échec ultérieur de celle-ci. Ces faits ont été vérifiés expérimentalement par de nombreux auteurs depuis les expériences de Ehrlich et Hata, qui les premiers créèrent des races de spirilles résistants, en les mettant au contact de doses croissantes de médicament. Il est absolument admis que des doses successives infracuratives peuvent entraîner une accoutumance. Mais le phénomène est complexe. Ainsi, qui est l'objet de cette accoutumance ? Le parasite, l'organisme, ou les deux à la fois ? Nous verrons plus loin la part qui revient à l'un et à l'autre de ces deux facteurs. Sachons que le médicament, donné à petites doses, peut créer une accoutumance qui plus tard ne permettra plus l'action de l'arsenic.

Cependant, ce mécanisme n'explique pas toute l'arséno-résistance, et en particulier les cas où l'arséno-résistance apparaît après des doses massives, qui paraissent même énormes, et où l'on ne peut parler de mithridatisation. Mais nous savons que chez l'homme le rapport $\frac{C}{T}\left(\frac{\text{dose curative}}{\text{dose toxique}}\right)$ est très voisin de l'unité, autrement dit : la dose stérilisante est très proche de la dose mortelle, et il est exceptionnel qu'une dose stérilisante soit donnée du premier coup. Or, les travaux modernes nous ont appris qu'une seule injection, si elle ne guérit pas spontanément, ce qui est la règle, peut déjà, à elle seule, entraîner un certain degré d'accoutumance. Aussi nous pouvons admettre que ces arséno-résistances, qui apparaissent rapidement avec des doses imposantes de médicament, ont un mécanisme identique à celles nettement

secondaires, qui relèvent d'une thérapeutique insuffisante, par le phénomène de la mithridatisation.

Comme le dit, à propos de la trypanosomose, Chestermann, après avoir été l'un des défenseurs des doses graduées et faibles, « les quatre premières injections sont probablement celles sur lesquelles repose toute l'efficacité du traitement ». Et l'arséno-résistance une fois créée, les injections qui suivront cet état, même massives et répétées, n'auront plus d'action. Ainsi, chez cette malade de Panagiotis Photinos, et que cite Gougerot, qui totalisait en six ans 190 grammes de 914, nous devons bien penser que la 229e injection n'avait pas de grandes chances pour enrayer la maladie, alors que les 228 précédentes s'étaient montrées inefficaces !

Indépendamment de la façon dont il est administré, certains auteurs ont invoqué une diminution de l'activité du médicament. Nous discuterons cet argument à propos du deuxième problème, relatif à l'augmentation des cas d'arséno-résistance depuis ces dernières années.

b) Le tréponème.

Le rôle du tréponème est certain dans l'apparition de la résistance, car si l'organisme qui l'héberge s'accoutume au médicament, c'est lui surtout qui est l'objet de la mithridatisation.

Les expériences *in vitro* sont seules concluantes, car elles seules dissocient les deux facteurs, parasite et terrain. Cependant, nous serons obligé, en fin d'analyse, d'avoir recours à la clinique pour bénéficier de son enseignement. Depuis les premières expériences d'Ehrlich et Hata, de Mesnil et Brimont, etc., les plus probantes sont celles de l'Ecole de Liverpool, faites ces toutes dernières années sur les trypanosomes.

Tout d'abord, il convient de se demander comment agit le médicament sur le parasite. Ehrlich pensait à une action directe. Le médicament se fixerait en nature sur l'appareil chimio-récepteur du parasite — théorie des haptophores et

des toxophores — et entraînerait la mort de celui-ci. Yorke, à Liverpool, qui a obtenu *in vitro* des souches de trypanosomes 500 fois plus résistantes à la tryparsamide réduite que la souche normale, en les soumettant au médicament dans des tubes à essai, pense également que l'action de la drogue sur les parasites est une action directe.

Ensuite, à partir de ces théories, comment expliquer l'arséno-résistance ? Ehrlich considérait ce phénomène comme le résultat d'une diminution du pouvoir chimio-récepteur du parasite. Yorke soutient une idée analogue. En effet, il prétend que l'arséno-résistance est inhérente au parasite, qu'elle est due à des propriétés des trypanosomes eux-mêmes, et qu'en aucune façon elle ne dépend de l'hôte. Elle résulterait d'une non-absorption du produit, comme si le trypanosome était devenu imperméable à l'arsenic.

Von Jancso soutient une théorie semblable.

Personnellement, nous optons plutôt pour la théorie soutenue par Voegtlin, d'après laquelle il y aurait bien une absorption par le germe de la drogue — peut-être modifiée dans l'organisme. Mais à cause d'un excès « de composé sulfhydrile » (ou d'un autre corps), le parasite peut supporter des quantités relativement grandes du toxique.

En effet, nous ne comprenons guère pourquoi un parasite ne pouvant fixer le médicament, ou étant imperméable à celui-ci, ne résisterait pas à des concentrations bien supérieures à celles obtenues par les expérimentateurs. Au contraire, nous concevons très bien qu'un corps en excès dans le parasite puisse neutraliser jusqu'à une certaine limite un poison auquel il s'oppose. Et d'autre part, pour quelle raison le parasite, qui est après tout formé de protoplasme et de chromatine, ne pourrait-il s'accoutumer à un médicament, tout comme un organisme humain, ainsi que les arsénicophages de Styrie, qui supportaient des doses journalières de 0,25 à 0,30 centigrammes d'acide arsénieux, alors que, pour n'importe qui, 0,20 centigrammes amènent la mort en douze à dix-huit heures; et des doses même inférieures à 0,10 cen-

tigrammes déterminent une mort lente en trente jours de maladie. On ne peut pourtant pas dire, parce que ces doses sont supportées, que le sujet est « blindé » contre l'arsenic, qu'il est imperméable, et qu'il supporte le médicament seulement parce qu'il ne l'absorbe pas.

En fait, la nature intime de cette accoutumance est inconnue, et l'on ne sait exactement comment agit le médicament sur le parasite. Sans doute, comme le pense Launoy, doit-on faire intervenir les anticorps spécifiques de l'organisme. Retenons pour le moment que le parasite, en s'accoutumant à la drogue, joue un rôle primordial dans la création de l'arséno-résistance.

c) Le terrain.

Cependant, cela ne suffit pas à expliquer toute l'arséno-résistance. Le terrain sur lequel évoluent les germes doit intervenir, contrairement à ce que prétend Yorke, et nous pensons qu'il a même une grosse part de responsabilité dans la création de ce phénomène.

D'abord, pour ce qui est du rôle du terrain dans l'action des médicaments sur les germes, on sait qu'expérimentalement, dans un tube à essai, les composés arsenicaux pentavalents n'ont aucune action sur les parasites. Il faut donc une transformation de ces corps. Peut-être même les trivalents et autres dérivés de l'arsenic sont-ils également décomposés ou activés en vue de la lutte contre le parasite.

Quant à la formation de l'arséno-résistance, on peut très bien admettre qu'en plus du parasite le sujet aussi s'accoutume au médicament, et qu'il peut en résulter « un état de l'organisme ne transformant pas les arsénobenzènes de façon à les rendre spirillicides » (Yernaux). Danyzs admet lui aussi que les médicaments agissent indirectement, et il explique l'arséno-résistance comme le résultat d'une modification du milieu intérieur. Il y aurait atteinte du parasite par simple hétérotomie entre ce dernier et son milieu.

Citons enfin de Marqueissac, pour qui les trypanosomes dits

arséno-résistants le sont « non parce qu'ils ont acquis des propriétés nouvelles, mais parce qu'ils sont placés dans un milieu chimio-biologique tel, que les conditions de l'action des arsenicaux sur le parasite sont modifiées ».

Nous ne pouvons, puisque la part du tréponème a été plus haut reconnue, rendre uniquement le terrain responsable de l'apparition de l'arséno-résistance, comme le font les auteurs que nous venons de citer. Cependant, retenons que le terrain a également un rôle important dans la création de ce phénomène.

En effet, outre les arguments qui précèdent, comment expliquerions-nous, si l'on n'admet pas l'intervention du terrain, que, par la thérapeutique de choc ou la protéinothérapie, on soit arrivé à rompre certains états de résistance qui semblaient irréductibles ? Comment interpréter d'autre part les pluri-résistances médicamenteuses ? Que penser des B. W. irréductibles dans la syphilis comme dans le pian, si l'on refuse à l'organisme toute responsabilité ? Enfin, ne serait-il pas curieux que l'arséno-résistance soit le seul phénomène pathologique pour lequel l'organisme ne jouerait pas un rôle important. Argument philosophique peut-être, mais qui, joint aux précédents, a sa valeur.

Aussi, il semble acquis que parasite et terrain interviennent chacun certainement dans l'apparition de l'arséno-résistance, d'ailleurs, pour une part variable suivant les cas.

B. — Pourquoi les cas d'arséno-résistance augmentent-ils en nombre depuis ces dernières années ?

Il y a quelques années, le traitement arsenical dans la syphilis comme dans le pian donnait pleinement satisfaction, avec des doses qui étaient les mêmes que celles administrées aujourd'hui. Or, on constate actuellement beaucoup plus d'irrégularité dans l'efficacité de cette thérapeutique. C'est donc, comme le dit Nicolas en syphilithérapie, « qu'il y a quelque chose de changé ». Ici encore, nous avons à faire intervenir le médicament, le parasite et l'organisme.

a) Le médicament.

Nicolas et Queyrat, les premiers, ont invoqué le médicament pour expliquer cette augmentation de fréquence des arséno-résistances. Ces auteurs ont incriminé une diminution de l'activité du médicament à la suite de changements dans sa fabrication. Les fabricants, dans le désir de donner aux médecins une arme moins toxique que l'arsénobenzol, ont lancé dans le commerce le novarsénobenzol. Et l'on pouvait craindre que cette diminution voulue de la toxicité de la drogue entraînât une diminution parallèle de son activité : pour avoir un médicament moins organotrope, on aurait fabriqué un produit moins parasitotrope. Pourtant, le pouvoir tréponémicide expérimental paraît toujours aussi grand. Et, d'autre part, on doit bien reconnaître que le 914, insuffisant chez les arséno-résistants, « donne encore chez beaucoup de malades des résultats remarquables » (Nicolas).

On s'est demandé si les échecs ne devaient pas être mis sur le compte de la marque du produit. Mais vite on s'aperçut que les malades arséno-résistants au novarsénobenzol Billon l'étaient aussi au rhodarsan et même au néosalvarsan allemand.

Le 914 est-il seul en cause ? Non, car de tous côtés on signale des cas de malades syphilitiques, pianiques et autres, résistant au 914, qui résistent aussi au 606, au sulfarsénol, au salvarsan-natrium et au néosilbersalvarsan.

S'agirait-il alors d'une mauvaise série ? Il ne le semble pas, puisque, dans des lots de malades traités avec les mêmes boîtes de la même série, certains se montraient arséno-résistants, alors que les autres guérissaient normalement.

Aussi, toutes ces raisons ont fait dire à M. J. Bonnet que « ce n'est pas l'activité de la drogue qui a diminué, mais sa constante d'efficacité ».

En fait, le parasitotropisme du médicament semble toujours suffisant, et l'inconstance de son efficacité doit être mise sur le compte du parasite ou du terrain.

b) Le terrain.

Est-ce à dire que l'organisme ne serait plus le même qu'autrefois ? Le terrain n'a assurément pas changé, et l'on ne peut faire intervenir de telles hypothétiques modifications de l'organisme. « Ce n'est pas en quelques années qu'un changement de cette importance, même survenu héréditairement par mithridatisation à l'arsenic, aurait pu se faire. Et puis, de nombreux arséno-résistants sont trop âgés pour que leurs parents aient pu être traités par l'arsenic. » (Nicolas, Lacassagne et Massia.)

c) Le parasite.

Ni le médicament, ni le terrain, n'ont été modifiés; c'est donc le parasite qui a été l'objet du changement.

En effet, nous avons vu comment le parasite, chez un malade en traitement, pouvait s'accoutumer à l'arsenic. Or, Yorke, Duke, Launoy, chacun dans des expériences magistrales, dont Crozafon dans sa thèse donne un très complet compte rendu, ont démontré que le caractère de résistance acquis pas le germe, se transmettait à travers les hôtes successifs. Mais Yorke, qui expérimentait sur les trypanosomes, rencontra de très grosses difficultés quand il voulut faire la preuve clinique de la transmission d'homme à homme de la résistance, à cause du passage à travers la glossine. Il aurait fallu pour cela le concours d'un ensemble de circonstances favorables, qui ne pouvaient être réunis que par un hasard tout à fait exceptionnel; ainsi :

1° un territoire indemne de trypanosomose, mais contenant des glossines; d'où nécessité d'une mission qui ait vérifié un tel état de choses; or, les missions chargées du dépistage des trypanosés travaillent en pays infestés;

2° un malade arséno-résistant arrivant dans le territoire; et alors, nécessité d'un contrôle du pouvoir contagieux, de l'absence de traitement immunisateur et de l'échec de l'arsenic.

On a bien eu des présomptions de la transmission d'homme

à homme dans la nature, en constatant des cas de malades arséno-résistants qui semblaient bien tenir leur état de résistance d'un autre malade du même village ou de la même case, lui-même arséno-résistant (De Marqueissac, Barlowatz). Mais on n'a pu obtenir de preuve formelle.

Au contraire, dans les maladies parasitaires par contage, comme le pian et la syphilis, où l'on peut arriver aisément à connaître le contagionnant et le contagionné, la preuve clinique de la transmission de la résistance semble avoir été faite. Sinon, comment expliquer les syphilis conjugales arséno-résistantes dont on a publié déjà maintes observations ? (Gougerot, Gilbert, Milian...) Comment expliquer le cas de tel pianique arséno-résistant qui communique à un sujet neuf un pian résistant aussi à l'arsenic ?

Du fait de notre étude sur les tréponèmes, nous sommes plus favorisé que Yorke; mais nos observations viennent à l'appui de sa thèse.

Il est donc acquis que le caractère de résistance se transmet par les germes à travers les porteurs successifs.

Il y a pourtant des cas, plus rares il est vrai, où un syphilitique arséno-résistant communique à sa partenaire une syphilis arséno-sensible. Et dans le pian, il existe des cas semblables où le contagionné est arséno-sensible alors que le contagionnant était arséno-résistant. Cette arséno-résistance que porte en soi le parasite serait-elle donc quelque chose d'éphémère, de fugace, au point d'être sujette à une semblable « inconstance d'efficacité » pour paraphraser l'expression de M. Bonnet ? Non, mais l'organisme récepteur, dont le rôle dans la lutte contre le parasite est certain, va intervenir. C'est de lui que dépendra, en fin de compte, le maintien ou la rupture de la résistance attachée au germe : suivant que le milieu intérieur sera favorable ou non à la résistance, il y aura conservation ou destruction de celle-ci. Et, cette action de l'organisme tient sans doute à la composition physico-chimique du sang, peut-être à sa réserve alcaline, au système réticulo-endothélial, à des combinaisons

entre le médicament plus ou moins modifié et les anticorps spécifiques (Launoy), peut-être aussi à des complexes chimiques formés entre les albumines et l'arsenic, etc. Sous l'influence de ces éléments encore incertains, l'état de résistance transporté par le tréponème serait conservé — contagionné arséno-résistant — ou serait combattu — contagionné arséno-sensible.

En conclusion, on peut penser que les cas d'arséno-résistance augmentent depuis une quinzaine d'années parce que, à la suite de petites doses croissantes parfois suffisantes, et à plus forte raison à la suite de traitements insuffisants ou mal conduits, par la faute du médecin ou surtout, comme c'est le cas pour le pian, par la faute ou l'insouciance du malade, des races de tréponèmes résistants, ou plutôt atteints d'un certain degré de résistance par mithridatisation, ont été créées; et par passages successifs, ces races se sont répandues.

Dans la propagation de la maladie, le plus souvent, la résistance se transmet au sujet contagionné. Mais, dans certains cas, le milieu de l'organisme récepteur est défavorable au maintien de la résistance, et celle-ci peut se rompre. Le contagionné est alors arséno-sensible.

Cette dernière hypothèse semble confirmée par l'emploi de la protéinothérapie, qui, en changeant le milieu intérieur, a souvent permis de rompre des arséno-résistances qui paraissaient irréductibles.

Nous voyons donc que la pathogénie de l'arséno-résistance fait surtout l'objet de nombreuses hypothèses. Plusieurs points cependant semblent acquis : le médicament n'intervient que par la manière dont il est administré; le germe joue le rôle principal, car il est le support et le vecteur de la résistance dans les hôtes successifs; mais le terrain qui favorise ou empêche, par des combinaisons intimes, l'apparition de l'arséno-résistance, garde toujours le dernier mot.

De nouvelles recherches sont nécessaires. Cependant, nous pensons qu'on pourra tirer profit dans le pian, comme dans

la syphilis, de l'observation attentive de la maladie et de son virus, chaque fois que cette double étude sera possible, chez le contamineur autant sinon plus que chez le contaminé.

C. — Pathogénie de l'arséno-activation.

Arséno-activation et réaction d'Herxheimer, quoique proches, sont deux phénomènes bien distincts. Dans l'arséno-activation, les arsenicaux n'arrivent pas à enrayer la maladie, et il est vraisemblable d'admettre qu'il y a en premier lieu une arséno-résistance dont la pathogénie ne diffère en rien de celle que nous venons d'étudier. Mais il y a en plus un phénomène nouveau, à mécanisme spécial, c'est l'exacerbation des accidents morbides à chaque injection. Cette stimulation doit être mise sur le compte d'un phénomène particulier, bien décrit par A. Vernes à propos de la syphilis, et que cet auteur a appelé le « pouvoir de provocation » des arsénobenzènes. Cette action des arsenicaux a été rappelée à plusieurs reprises par différents auteurs, en particulier par R. Thiroux, à la séance de la Société de pathologie exotique du 14 avril 1931. C'est à ce propos également que M. Léger rappelle que les arsenicaux « surexcitent les germes » qui ont été touchés par l'arsenic, mais qui n'ont pas été détruits. Cet auteur s'attache surtout à la syphilis et considère le pian comme devant guérir facilement à la suite de quelques injections d'arsénobenzène. Or, dans le pian, si l'arséno-activation est peu féquente, nous verrons que l'échec du traitement arsenical est loin d'être une rareté.

M. Léger, pour la syphilis, explique ainsi le mécanisme de l'arséno-activation : lorsque les lésions cutanées ou muqueuses ont été blanchies après quelques injections d'arsénos, les tréponèmes n'ont pas disparu. Ils persistent dans la profondeur des organes; et là, ils s'organisent en vue de la résistance, et non seulement ils sont très difficiles à atteindre par les médicaments, mais encore ils sont surexcités dans

leur virulence; et celle-ci s'accroît à chaque nouvelle injection de médicament.

Pour le pian, il en est très vraisemblablement de même, car, tout le monde sait que le pian est une maladie générale, chronique, et, si le pian viscéral n'est pas encore connu, il n'en est pas moins vrai que le germe pénètre dans les tissus profonds de l'organisme. En effet, le sang périphérique, les ganglions lymphatiques, la rate même, inoculés aux animaux réceptifs, ont dans certains cas communiqué à ces animaux un pian expérimental typique. Aussi ce caractère particulier des arsenicaux, ce pouvoir provocateur, fait-il de ces médicaments « une arme dangereuse qui ne doit en conséquence être maniée que suivant des indications précises » (Vernes). Nous comprenons donc, avec M. Léger, l'utilité du contrôle sérologique pour guider le traitement.

V. — *Les caractères de l'arséno-résistance.*

a) Sa rapidité d'apparition.

Les conditions d'apparition de l'arséno-résistance ont été fixées expérimentalement par les travaux de Launoy, de Yorke et de leurs collaborateurs, après ceux d'Ehrlich, de Mesnil, etc.

L'arséno-résistance peut apparaître très rapidement : une première injection non stérilisante crée déjà un certain degré d'accoutumance et celle-ci peut s'accroître par les injections ultérieures et entraîner une arséno-résistance caractérisée.

Cette résistance croît avec le temps et dépend de la nature du toxique, et surtout de la façon dont celui-ci est administré (W. Yorke).

En clinique, il semble qu'il en soit de même et que l'arséno-résistance puisse apparaître dès les premières injections du médicament. Nous avons déjà cité Chestermann, pour lequel l'efficacité du traitement repose sur les premières injections. Il semble acquis à ce sujet qu'avec des petites

doses on a beaucoup plus de chance d'amener une arséno-résistance modérée, tandis qu'avec des fortes doses d'emblée et un traitement prolongé, on aura une minorité d'arséno-résistances, mais beaucoup plus accusées.

b) Sa spécificité.

D'autre part se pose la question de la spécificité de la résistance. Un tréponème arséno-résistant doit-il être considéré comme résistant à un seul composé arsenical, à un groupe de composés arsenicaux, à tous les arsenicaux, ou encore à d'autres produits chimio-thérapiques non dérivés de l'arsenic ?

Il semble acquis (Yorke, Launoy, Barlowatz) que le germe résistant à certains arsenicaux pentavalents le soit également aux autres pentavalents et même aux composés trivalents plus actifs, comme les dérivés arsénoïques du type novarsénobenzol. Il semble même que la résistance soit encore plus étendue, elle ne serait pas spécifiquement arsenicale : le virus résistant à l'arsenic le serait en réalité au radical phényl substitué des composés aromatiques arsenicaux ou stibiés. On conçoit donc que le terme d'arséno-résistance trop spécifiquement restreint serait avantageusement remplacé par celui plus large de « chimio-résistance » proposé par Launoy.

Conclusions du chapitre premier.

En résumé, dans ce chapitre, nous mettons en relief, les notions suivantes :

1° L'arséno-résistance est la résistance de la maladie aux arsenicaux habituellement et rapidement actifs aux mêmes doses et dans des conditions d'administration identiques.

2° La différence entre arsenico-résistance et arséno-récidive est grande. Cette dernière peut déterminer une arséno-résistance caractérisée, mais elle peut aussi très bien guérir dans des conditions normales par une bonne et sérieuse reprise du traitement.

3° Une arséno-résistance est toujours créée : créée antérieurement chez un autre sujet et transmise par le parasite, ou créée chez le sujet lui-même précocement ou tardivement après un blanchiment, ou créée à la suite d'un traitement arsenical antérieur.

4° Blanchiment n'est pas guérison.

5° L'arséno-résistance peut présenter plusieurs degrés, souvent intriqués d'ailleurs : arséno-rétivité, arséno-résistance caractérisée, arséno-activation. Elle peut apparaître à tous les stades de la maladie.

6° Il est impossible de donner un test formel d'arséno-résistance; seule l'observation attentive et suivie des faits cliniques peut nous donner une idée.

7° Le cas le plus fréquent est celui où la maladie, blanchie après un traitement insuffisant, récidive, et cette récidive, à la reprise du traitement, se montre nettement réfractaire.

8° L'arséno-activation, forme anormale et grave de l'arséno-résistance, est différente de la réaction d'Herxheimer. Tandis que celle-ci est une exacerbation passagère de la maladie, surtout après la première injection, l'arséno-activation est une aggravation permanente de l'affection, se traduisant par une exagération des symptômes à chaque nouvelle dose. Elle semble rare dans le plan, quoique relativement fréquente dans la syphilis. Elle connaît pour origine ce que Vernes a appelé le « pouvoir de provocation des arsénobenzènes ».

9° La pathogénie de l'arséno-résistance est complexe. Il semble que le médicament n'intervienne que par la façon dont il est administré; et la plus grande part de responsabilité retombe sur le parasite qui s'accoutume. Cependant, l'organisme joue un rôle indéniable dans la création de ce phénomène.

10° Le caractère de résistance se transmet par le parasite à travers les hôtes. La résistance que porte en soi le tréponème peut être rompue dans l'organisme si les conditions ne sont pas favorables à son maintien.

11° On retirera un enseignement très profitable de l'exa-

men systématique sous contrôle serré des cas de syphilis conjugale arséno-résistante et des cas de transmission de pian arséno-résistant où l'on peut facilement connaître le contagionnant et le contagionné.

12° La résistance peut apparaître très rapidement dès la première injection, et elle va en s'accentuant.

13° L'arséno-résistance n'est pas spécifique aux seuls composés de l'arsenic. Il semble qu'elle s'adresse au radical phényl substitué des composés aromatiques arsenicaux ou stibiés, et le terme de chimio-résistance (Launoy) semblerait préférable à celui d'arséno-résistance trop spécifiquement limité.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE

Nous nous proposons, dans ce chapitre clinique :

I. — De donner un rapide aperçu général de l'importance et de la gravité de l'endémie pianique dans nos colonies.

II. — De montrer que les traitements insuffisants y sont très fréquents et qu'il en résulte un gros pourcentage d'arséno-récidives. Nous verrons la gravité de celles-ci et les conséquences pratiques qu'entraîne leur étude.

III. — De publier quelques observations parmi les plus typiques de pian résistant à l'arsenic. Nous les classerons d'après la forme et d'après le degré auxquels elles se rapportent.

IV. — Enfin, de discuter la portée de ces observations et d'en déduire des conséquences pratiques, utiles au traitement et à la prophylaxie du pian arséno-résistant (conclusions du chapitre II).

I. — *Importance et gravité de l'endémie pianique dans les colonies françaises.*

A. — Le pian est une maladie extrêmement répandue entre les tropiques.

Cartron, dans le *Bulletin de l'Office international d'Hygiène publique* (mars 1937), donne un compte rendu très documenté de l'importance de l'endémicité du pian dans nos possessions d'outre-mer. Nous nous bornerons ici à rappor-

ter quelques chiffres et des tableaux statistiques que nous empruntons à cet auteur, seulement pour donner une idée de l'importance de cette maladie aux colonies françaises.

Guyane et Antilles. — Très atteintes autrefois, nos possessions d'Amérique sont presque débarrassées du pian aujourd'hui; la Guadeloupe accuse en 1932, 501 cas; en 1933, 263 cas, et, en 1934, 364 cas. La Guyane et la Martinique en sont presque dépourvues.

Océanie. — En 1908, extrême fréquence du pian aux îles Loyauté. En 1923, 50 p. 100 des enfants paraissaient encore atteints du pian, mais les statistiques manquent de précision. Cependant, en Nouvelle-Calédonie, après une baisse marquée du nombre des cas de 1930 à 1933, depuis ces dernières années, l'endémie semble prendre une nouvelle extension.

Océan Indien. — A Madagascar, les statistiques précises font défaut avant 1934. Rakotomihamina, dans sa thèse (Montpellier, 1934), donne des statistiques locales. En 1934, la direction du Service de Santé fait relever tous les cas de pian. On découvre ainsi, au cours de cette seule année, 10.203 cas. Les Comores et Mananjary sont les régions les plus atteintes.

Indochine. — En Indochine, les chiffres de morbidité générale manquent. Voici seulement l'index des pianiques hospitalisés ces dernières années. Le pian y paraît en régression, mais Montel le considère encore comme un « véritable fléau social » qu'il convient de combattre au même titre que la syphilis.

Pianiques hospitalisés en Indochine de 1930 à 1934.

	Tonkin.	Annam.	Cambodge.	Laos.	Cochinchine.	Total.
1930 ...	598	1.570	422	20	108	2.718
1931 ...	48	238	14	17	29	346
1932 ...	»	»	»	»	»	201
1933 ...	396	88	64	52	36	636
1934 ...	407	311	104	»	78	900

Afrique équatoriale française.

Tchad et Moyen-Chari. — En 1933, il y a dans cette colonie 12.269 consultants pianiques, dont 415 hospitalisations. Mais le nombre des consultations totales n'est pas donné.

Oubanghi-Chari. — En 1920, d'après Clapier, le pian représente 6 à 8 p. 100 de la mobidité générale; 20 p. 100 des enfants sont atteints. En 1932, on signale 6.246 cas. En 1933, après les résultats merveilleux dus au stovarsol, les indigènes accourent à la consultation, et l'on constate 20.000 pianiques traités, soit 15 p. 100 des consultations globales. En 1934, il est toujours aussi répandu. Actuellement, on signale 60.000 nouveaux cas de pian dans cette seule colonie; et le dernier rapport conclut à la nécessité d'une « offensive massive et d'une vaste campagne à entreprendre pour s'opposer à la marche envahissante de ce véritable fléau social ».

Moyen-Congo. — Le pian est devenu rare sur la côte. Par contre, à l'intérieur, il est très fréquent. C'est l'affection dominante aux consultations en tournées. En 1934, on relève :

à Berbérati et à Carnot, 1.317 consultations;
à Ouesso, 1.549 consultations;
à Nola, 7.465 consultations.

Gabon (C'est dans cette colonie que le pian est appelé par les indigènes « aboukoué »).

En 1932, on signale 12.515 cas de pian, soit 22,2 p. 100 de la morbidité générale. En 1933, le pian représente 18,6 p. 100 de la morbidité générale. Enfin, en 1934, 6,7 p. 100 de la morbidité hospitalière.

Afrique occidentale française.

C'est en A. O. F. que l'on constate le plus grand nombre de pianiques, et le pian y est l'affection de beaucoup la plus fréquente. Voici ci-dessous le nombre des cas de cette maladie de 1930 à 1934.

Après le chiffre de l'année, on lira successivement le nom-

bre des cas dépistés et traités dans les colonies suivantes : Côte d'Ivoire, Guinée, Dahomey et le groupe Sénégal-Niger-Mauritanie-Soudan; enfin, les totaux de l'année.

					A. O. F. Total.
1930	10.394	4.907	1.261	2.697	19.259
1931	24.544	4.673	5.356	7.437	42.010
1932	37.035	16.043	28.513	6.618	88.209
1933	50.696	21.982	26.151	688 (1)	99.517
1934	68.581	42.032	25.735	1.174 (1)	137.522

Territoires sous mandat.

Togo. — Les chiffres suivants montrent combien, dans cette colonie, l'endémie pianique est importante. En 1927 on trouve 18.438 cas de malades traités. Jusqu'en 1930, le pian représente 15 p. 100 des consultations. En 1933, il y a 25.982 consultants pianiques et, en 1934, 31.346 pianiques nouveaux recensés.

Cameroun. — Rousseau écrivait, il y a une vingtaine d'années : « Le pian est commun à Douala. Presque tous les indigènes l'ont tôt ou tard. » Depuis cette époque, le pian semble avoir régressé sur la côte, mais l'endémie à l'intérieur est très forte :

1923 : 6.552 cas dépistés et traités;
1927 : 18.903 cas;
1928 : 23.739 cas;
1929 : 27.721 cas;
1930 : 29.086 cas;
1933 : 33.754 cas;
1934 : 42.064 cas.

Dans certaines régions, l'endémie est considérable. Ainsi, dans la circonscription de Dschang, où 8 p. 100 de la population est atteinte : sur 86.457 visités, on découvre 6.875 pia-

(1) La régression des cas de pian dans les colonies autres que la Côte d'Ivoire, la Guinée, le Dahomey, en 1933 et 1934, résulte des modifications territoriales ayant réparti les territoires de la Haute-Volta entre les colonies voisines dont les chiffres ont été proportionnellement augmentés.

niques. Dans toute la colonie, le pian donne 13 p. 100 du nombre total des malades.

Bref, comme le dit Cartron, « il est encore difficile d'établir avec précision la diffusion actuelle du pian dans les colonies françaises. Les chiffres statistiques sont encore confus; les uns ne nous renseignent que sur la morbidité pianique des formations sanitaires; d'autres, établis au cours de prospections, paraissent exagérés et semblent avoir été basés sur le nombre des consultants et non sur la population totale visitée par chefferies ou villages. Enfin, ils varient avec les observateurs qui ne classent pas tous les lésions tertiaires sous la rubrique pian ».

Constatons seulement que, pour les seules colonies françaises, il y a chaque année un nombre considérable de nouveaux pianiques. On ne peut déduire de certains chiffres, comme au Cameroun ou en Côte d'Ivoire, qu'il y ait une augmentation de l'endémicité ces dernières années; nous croyons plutôt que les malades, devant les résultats de notre thérapeutique, accourent chaque année davantage à la consultation du médecin européen.

Cependant, l'endémie est loin de sembler en régression : Cartron estime que, dans les seules possessions françaises d'A. E. F., d'A. O. F., du Togo et du Cameroun, le nombre des cas de pian dépistés et traités en 1934 est de 300.000 environ. Et, si l'on songe que les colonies françaises ne représentent qu'une petite partie des pays tropicaux où règne le pian, on se rend compte que le traitement de cette affection doit se faire sur une très grande échelle et que la lutte antipianique doit être partout l'objet d'efforts énergiques et prolongés.

B. — Le pian est aussi une maladie grave.

Certes, nous ne ferons pas ici une étude clinique de cette affection. Mais nous pensons devoir rappeler à certains médecins trop enclins à considérer le pian comme une mala-

die bénigne, localisée à la peau et guérissant spontanément dans tous les cas, qu'elle peut évoluer si le traitement n'est pas effectué ou s'il est mal conduit, vers un tertiarisme redoutable qui n'a rien à envier par sa gravité à celui de la syphilis.

Certains auteurs nient ce tertiarisme pianique. Ainsi, Bouffard écrivait en 1925 : « Je crois bien que le pian, après une durée d'évolution moyenne de deux ans, pouvant parfois être de trois ou quatre ans, guérit spontanément, sans suite et en donnant l'immunité. » En 1928, Da Silva Araujo, au Brésil, disait encore : « La possibilité d'une période tertiaire ne nous semble pas acceptable dans le pian. » Mais il est vrai que cet auteur accepte les ostéopériostites à la période secondaire.

Cependant, les travaux récents de Montel et Couput, ceux de Rakotomihamina, de Van Nitsen, ceux de Botreau-Roussel, après les recherches de Castellani, Howard, Clapier, etc., semblent avoir établi d'une manière certaine l'existence et l'importance des lésions osseuses et ostéopériostiques dans le pian. Celles-ci, d'après Botreau-Roussel, surviendraient dans 10 p. 100 des cas non traités. Elles peuvent revêtir de très nombreuses formes : douleurs ostéocopes, ostéites et périostites hypertrophiantes, genre spina ventosa, exostoses, raréfaction osseuse et même nécrose. Botreau-Roussel, par la radiologie, a parfaitement identifié ces lésions.

Mais le pian tertiaire touche aussi l'appareil cutané (ulcères), les muqueuses et aussi les articulations, celles-ci sous forme d'arthrite sèche, déformante ou d'arthrite avec épanchement (Van Nitsen).

Quant au pian viscéral, pian quaternaire, bien qu'étant actuellement l'objet de nombreuses recherches, il reste encore inconnu. Lambert, Chossier, ont signalé des dilatations anévrismales de l'aorte qu'ils attribuent au pian...

De toutes façons, il n'est pas douteux, et c'est l'avis de la plupart des auteurs, que, de jour en jour, aux colonies,

de nombreux cas d'ostéopathies graves autrefois attribués à la syphilis sont reconnus aujourd'hui comme étant sous la responsabilité du spirochète de Castellani. Il en résulte que le domaine du pian semble s'étendre au détriment de la syphilis.

Certains auteurs évaluent à 2 à 3 p. 100 des cas la mortalité dans le pian. D'autres pensent qu'elle est bien moindre. Cette « différence d'appréciation, dit Cartron, provient de la confusion qui existe encore entre les lésions attribuées par les uns au pian, par les autres à la syphilis ». Espérons que le jour où les recherches scientifiques et en particulier l'examen du liquide céphalo-rachidien apporteront un élément certain de diagnostic différentiel entre ces deux affections à la période tertiaire, l'on pourra distinguer nettement la part qui revient à l'une et à l'autre.

Il n'en reste pas moins que, même aux deux premières périodes, le pian « atteint profondément l'individu et diminue ou annule sa valeur sociale » (Montel). Et d'autre part, il est reconnu que le pian peut entraîner un état de cachexie souvent extrême et ainsi favoriser ou aggraver une affection intercurrente qui emportera parfois le malade (obs. XVII *bis*). Ainsi, Botreau-Roussel estime que le pian est « certainement un facteur non négligeable de mortalité infantile ».

II. — *Fréquence et gravité des arséno-récidives.*

On conçoit déjà, par les deux éléments de gravité exposés ci-dessus, que le pian nécessite une lutte intense et prolongée. Cette nécessité est encore accrue par le fait que si le traitement curatif est le plus souvent efficace, parfois il ne se montre que passagèrement actif, et la maladie, au bout de quelques semaines ou de quelques mois, récidive. Or, nous avons vu que ces arséno-récidives après traitement arsenical et blanchiment donnent souvent naissance à une

arséno-résistance caractérisée. Aussi méritent-elles une étude quelque peu approfondie.

Il convient tout d'abord de distinguer l'arséno-récidive de la surinfection. Quoique encore non prouvée formellement, la surinfection dans le pian est possible, comme elle l'est d'ailleurs dans la syphilis.

Von Bülow, en 1928, publiait une observation de malade qu'il considérait comme un exemple de surinfection. Il s'agissait d'un sujet habitant un petit hameau de trois huttes avec six autres pianiques. Les sept malades furent traités sérieusement; et, au cours d'une tournée deux mois plus tard, l'auteur s'est rendu compte de la guérison et n'a constaté aucun pianique dans le hameau ni dans les villages voisins. « Le foyer était donc définitivement supprimé, et le pian ne pouvait s'y manifester à nouveau qu'à la suite d'un apport étranger. » Or, six mois après environ, Von Bülow vit arriver à sa consultation l'un des sept malades précédemment traités, en pleine éruption secondaire de pian. L'auteur suppose que le virus pianique a dû rester cinq à six mois quelque part autour du malade. Mais où ? « Est-ce dans les costumes, dans la lingerie, dans les draps ? Certainement pas, le spirochète est trop fragile. Est-ce dans les branches de Sida rhombifolia ? Non plus, pour la même raison. Est-ce dans le corps même du malade; jamais l'on ne verra de récidives chez un malade dûment traité... » (Et Von Bülow conclut au rôle très probable d'une tique, réservoir de virus : amblyoma cayennense.)

Comme Montel, nous pensons qu'il s'agit plutôt d'une arséno-récidive. En effet, cette observation n'entraîne pas notre conviction. Le diagnostic entre arséno-récidive et surinfection est certes difficile, aussi convient-il de n'accepter, comme le dit Montel, « que des observations très complètes et absolument probantes ». Nous croyons que, dans la surinfection, la nouvelle maladie apparaît, comme la première fois, avec une période d'incubation, une éruption de pian-mère, puis une floraison de pianomes, etc. Tandis que, dans

l'arséno-récidive, le pian peut apparaître d'emblée par l'éruption framboesiforme, sans prodromes, sans maman-pian. Da Silva Araujo attache à cet élément de différenciation une importance impérative. Se basant sur sa longue expérience du pian au Brésil, cet auteur affirme que le pian confère l'immunité et que, « dans les cas où l'on pouvait songer à une réinfection, il s'agissait toujours de rechutes ». Nous pensons qu'on pourra différencier sûrement ces deux manifestations morbides le jour où les recherches scientifiques nous donneront un test précis de guérison du pian.

Personnellement, nous croyons que la réinfection est possible, mais rare. Au contraire, comme nous allons le voir, les rechutes sont très fréquentes : les statistiques n'en font pas le relevé complet dans toutes nos colonies. Voici cependant quelques statistiques locales que nous empruntons à Cartron et au rapport annuel du Cameroun, 1935, dont M. de Marqueissac a bien voulu nous communiquer des extraits.

Dans le tableau A, on verra sur un lot de 575 malades traités et blanchis quatorze mois auparavant, le pourcentage des rechutes suivant le médicament employé et suivant l'intensité du traitement suivi.

Dans le tableau B, on trouvera le pourcentage des rechutes, dans les mêmes conditions, mais sur un autre lot de 288 malades, quinze mois après le blanchiment.

Par ailleurs, une statistique portant sur 937 pianiques traités et blanchis en 1933 nous montre que, quinze mois après, on trouve, lors d'un contrôle qui n'a pas réuni tous les anciens malades, 126 cas de récidive, soit 13,5 p. 100 au moins de rechutes.

On ne saurait prétendre tirer de ces quelques chiffres des conclusions définitives concernant le pourcentage général exact des arséno-récidives dans toute la zone infestée par le pian. Cependant, ils reflètent à peu près ce que l'on trouve dans d'autres colonies et nous donnent une idée de la fréquence de ces rechutes dans les pays fortement atteints. Nous pouvons encore déduire, des deux tableaux qui précè-

TABLEAU A

Pourcentage des rechutes de pian 14 mois après le blanchiment.

Relevé par l'Equipe mobile du Noun (Circonscription de Dschang), 1934-1935.

VARIÉTÉ DE TRAITEMENT	NOMBRE DE CAS traités	RECHUTES APRÈS 14 mois	% PARTIEL D'APRÈS le nombre d'injections	% des RECHUTES
Arséno-benzènes :				
Néo :				
2 injections.....	40	4	10 %	
3 —	72	4	5,5 %	
4 —	121	1	0,82 %	
5 —	26	1		
6 —	4	0		
+6 —	2	0		
	265	10		3,7 %
Sulfarsénobenzol :				
2 injections.....	12	4	33,3 %	
3 —	13	1	7,7 %	
4 —	7	1		
5 —	2	0		
6 —	0	0		
+6 —	0	0		
	34	6		17,6 %
Acétylarsan :				
2 injections.....	77	20	25,9 %	
3 —	58	13	22,4 %	
4 —	88	5	5,6 %	
5 —	22	1	4,5 %	
6 —	9	1		
+6 —	1	0		
	255	40		15,6 %
Sulfar. + Acétyl. :				
A_1 et S_1 injections.....	2			
$A_1 + S_2$ —	2			
$A_2 + S_1$ —	2	1		
$A_2 + S_1$ —	2			
$A_2 + S_3$ —	1			
$A_2 + S_4$ —	11			
$A_3 + S_1$ —	1			
	21	1		4,7 %
TOTAUX ET MOYENNES.....	575	57		9,9 %

TABLEAU B

Pourcentage des rechutes de pian 15 mois après le blanchiment.

Relevé par l'Equipe mobile du Noun (Circonscription de Dschang), 1934-1935.

VARIÉTÉ DE TRAITEMENT	NOMBRE DE CAS traités	RECHUTES APRÈS 15 mois	% PARTIEL des rechutes	% des RECHUTES
Arséno-benzènes :				
Néo :				
1 injection.....	9	4	44,4 %	
2 —	47	14	29 %	
3 —	63	6	9,5 %	
4 —	47	2	4,2 %	
5 —	4	0	0 %	
	170	26		15,4 %
Sulfarsénobenzol (N'entre pas en compte dans la moyenne).				23,8 %
Acétylarsan :				
A_1	8	2	25 %	
A_2	28	6	21 %	
A_3	30	1	3,3 %	
A_4	7	1		
	73	10		13,7 %
Néo + Acétyl. :				
$N_1 + A_1$	1			
$N_1 + A_2$	1			
$N_2 + A_2$	1			
$N_4 + A_1$	1			
	4	0		0 %
Sulfar. + Acétyl. :				
$A_1 + S_2$ injections.....	4	0		
$A_2 + S_1$ —	12	1		
$A_2 + S_2$ —	2	1		
$A_3 + S_1$ —	2	0		
$A_3 + S_2$ —	2	0		
$A_4 + S_1$ —	2	0		
	24	2		8,4 %
Arséno + Bi + framboesium...	17	2		11,8 %
TOTAUX ET MOYENNES.....	288	38		13,2 %

dent, que les rechutes sont surtout fréquentes quand on a employé le sulfarsénol seul (17,6 p. 100 à 14 mois et 23,8 p. 100 à 15 mois) et l'acétylarsan seul (15,6 p. 100 à 14 mois et 13,7 p. 100 à 15 mois).

Au contraire, elles paraissent plus rares si l'on associe arsenobenzène et acétylarsan (4,7 p. 100 à 14 mois et 0 p. 100 à 15 mois). Dans l'association arsénobenzène-bismuth, sur un petit nombre de malades contrôlés, on n'a pas constaté une seule récidive. Enfin, ce qui se dégage encore de l'examen de ces tableaux, quel que soit le médicamnt employé, c'est que les rechutes sont d'autant plus fréquentes que le nombre d'injections arsenicales est moindre. Nous n'avons tenu compte dans les deux tableaux que des pourcentages dignes de foi, c'est-à-dire portant sur un nombre suffisant de cas.

Certains pourcentages sont particulièrement démonstratifs. Ainsi :

Tableau A, Acétylarsan :

avec 2 injections, 25,9 p. 100 de rechutes;
avec 3 injections, 22,4 p. 100 de rechutes;
avec 4 injections, 5,6 p. 100 de rechutes;
avec 5 injections, 4,5 p. 100 de rechutes;

Tableau B, Néo :

avec 1 injection, 44,4 p. 100 de rechutes;
avec 2 injections, 29 p. 100;
avec 3 injections, 9,5 p. 100;
avec 4 injections, 4,2 p. 100;
avec 5 injections, 0 p. 100.

On conçoit donc nettement l'importance de la continuité de la thérapeutique.

D'autres faits, issus de sources diverses, vont encore nous montrer combien les rechutes sont fréquentes après des traitements insuffisants. Ceux-ci proviennent surtout de la négligence de l'indigène, qui est toujours considérable et parfois extrême.

Certes, les rapides et heureux effets du traitement arsenical ont attiré en foule les indigènes à nos consultations, et les arsenicaux ont été une aide merveilleuse à notre propagande pour l'œuvre sociale de la France aux colonies. Mais en même temps les indigènes sont devenus plus exigeants. Si le blanchiment survient après une ou deux piqûres faites au dispensaire, aussitôt les lésions disparues, le malade disparaît lui aussi. Comme pour la syphilis, il demande surtout au traitement la guérison rapide de ses accidents visibles. Il est impossible de lui faire comprendre la nécessité du traitement prolongé. Si, au contraire, deux ou trois injections n'arrivent pas à faire disparaître les pianomes, voyant chez ses voisins la maladie blanchie avec les mêmes doses, le malade perd confiance et disparaît également.

En brousse, les indigènes se présentent au médecin qui se trouve de passage, reçoivent 1, 2 ou 3 injections et « le médecin continuant sa tournée n'a plus l'occasion de les revoir » (Rigollet).

Aussi les malades hospitalisés ou habitant dans un faible rayon autour du dispensaire sont en général mieux traités que ceux qui viennent de fort loin se faire soigner. Mais il n'en est pas moins vrai que le nombre de ces derniers est encore trop important. Tous les médecins coloniaux sont unanimes à déplorer cette insouciance des indigènes. Legarde, à Kribi, dans le rapport annuel de 1935, écrit : « Les résultats seraient excellents si les malades suivaient régulièrement leur traitement. Leur insouciance à cet égard est absolument extraordinaire. Au bout de 2 ou 3 injections, ils disparaissent pour revenir quelques mois après faire soigner une rechute. » Ces rechutes surviennent en moyenne de six à huit mois après l'éruption framboesiforme et le blanchiment. La date d'ailleurs est souvent difficile à faire préciser.

Marty, dans son rapport (Cameroun, 1936), écrit : « Le nombre d'injections pour chaque malade ne peut guère être réglé dans l'ensemble que par le bon vouloir des malades.

Ceux qui habitent près du dispensaire viennent en général jusqu'au blanchiment; les autres se contentent de recevoir une ou deux injections... Il ne nous a pas été possible encore de faire comprendre aux indigènes que blanchiment ne veut pas dire guérison; aussi les rechutes ne sont-elles pas rares.

» Fréquemment, elles se manifestent sous des formes anormales : ce sont des infiltrations de l'épiderme et du derme avec hyperpigmentation, produisant des taches à contours polycycliques. Que ce soit sous cette forme ou sous celle d'une nouvelle éruption, la récidive se produit de quelques semaines à quelques années après le blanchiment (maximum observé, trois ans). Les récidives sont assez résistantes au traitement. »

Terreau, en 1935, à Yabani (Cameroun), sur 2.649 pianiques traités l'année précédente par l'arsenic, constate 367 rechutes, soit 13,8 p. 100 (321 enfants et 46 adultes). En 1936, sur 1.787 cas traités en 1935, il constate 302 rechutes d'enfants et 53 rechutes d'adultes, au total 355 rechutes (soit 19,8 p. 100).

Des observations telles que les suivantes sont tellement banales que le médecin en général néglige le plus souvent de les rédiger. Voici deux exemples de récidive après blanchiment rapportés par Terreau :

Obs. I. — N'Douton, 5 ans, présenté par ses parents le 14 février 1935. Eruption framboesiforme. Mauvais état général. Traitement par l'acétylarsan infantile et framboesium associés. Blanchiment, 8 mars. Rechute le 10 avril (un mois après le blanchiment).

Obs. II. — Nyamsi, 6 ans. Eruption framboesiforme. Blanchiment le 15 mai, rechute le 12 septembre (4 mois après le blanchiment).

Terreau, en 1935, écrit à la fin de son rapport : « Les rechutes sont donc fréquentes dans un intervalle de un à six mois. Elles sont dues à l'insuffisance du traitement. Le blanchiment constitue en effet un critère de guérison pour l'indigène. Il est probable qu'un traitement plus suivi et de

plus longue durée réduirait dans de notables proportions les rechutes de la maladie. » L'année suivante, le même auteur est encore plus sévère, il va jusqu'à dire que « si le malade ne poursuit pas la médication de façon particulière pendant deux mois, l'éruption pianique apparaît de nouveau. »

Chomet, dans les deux chefferies **Bandjoum et Banganté** (Cameroun), sur un total de 13.202 pianiques traités par lui en 1934 par le novar et l'acétylarsan, constate, en 1935, 11,7 p. 100 de rechutes. Il fait remarquer qu'à Bandjoum, où il fut aidé par un chef intelligent et autoritaire, les malades furent plus assidus au traitement, et l'index des rechutes, comme l'index de contamination nouvelle, se sont montrés, pour une endémie sensiblement égale, bien meilleurs qu'à Banganté.

Il est certain qu'en moyenne les indigènes subissent à peine une ébauche de traitement. Les chiffres suivants sont démonstratifs :

A Madagascar, en 1934, pour 9.204 pianiques traités dans l'île, on signale un total de 29.205 consultations, soit en moyenne 3 consultations par malade.

Au Togo, en 1933, 25.982 consultants pianiques donnent un total de 82.610 consultations, soit en moyenne 3 consultations par individu. Dans le même territoire, en 1934, on trouve 31.346 pianiques nouveaux recensés formant un total de 84.500 consultations, soit en moyenne moins de 3 visites pour chaque malade.

A Yabani, sur un lot de 52 malades traités par le dermatol, Terreau a constaté que les indigènes sont très difficiles à suivre. Ces malades ont reçu :

33 malades, 2 à 3 injections;
9 malades, 4 injections;
4 malades, 5 injections;
1 malade, 6 injections;
2 malades, 7 injections;
3 malades, 8 injections.

Dix de ces malades ont été observés pendant plus de trente jours, tandis que 23 n'ont pu être suivis que pendant moins de dix jours.

Comment parler de traitement dans ces conditions ! On conçoit ainsi la difficulté d'obtenir des résultats thérapeutiques tout à fait satisfaisants et définitifs.

Ces notions sont importantes à considérer, car elles nous éclairent sur la conduite à suivre dans la lutte contre le pian. Celle-ci doit se faire avant tout par l'éducation de l'indigène, par la constitution d'équipes mobiles, par la création de dispensaires, et, en attendant d'avoir un personnel médical et infirmier plus important, il faut, en vue d'une grande campagne offensive, nous « organiser » avec les seuls moyens dont actuellement nous disposons.

Nous envisagerons en détail cette question dans le troisième chapitre relatif au traitement et à la prophylaxie du pian arséno-résistant.

III. — *Pian arséno-résistant.*

Observations cliniques.

Les observations cliniques que nous allons publier porteront sur les différentes formes que peut présenter l'arséno-résistance.

Hormis les cas d'arséno-rétivité, excessivement fréquents, nous avons vu au cours de notre chapitre premier que les formes les plus fréquentes étaient celles survenant après un blanchiment d'une durée plus ou moins longue. Le malade présentait une arséno-récidive, et celle-ci, bien souvent, se montrait résistante à l'arsenic. (Nous venons de voir l'importance de ces rechutes dans le paragraphe précédent.)

A côté de ces cas, nous savons qu'il existe des arséno-résistances relevant d'une acquisition rapide ou plutôt précoce, parce que la première injection, non stérilisante, a

créé un certain degré d'accoutumance qui n'a fait que s'accroître par la suite à l'occasion des injections ultérieures.

Il existe encore des arséno-résistances qui doivent être mises sur le compte d'un traitement arsenical antérieur pour une autre affection. Mais, dans ces cas, le diagnostic est toujours très difficile, car on est obligé de se baser sur des dires de l'indigène la plupart du temps très discutables. Aussi, en pratique, ces cas seront-ils classés à côté de ceux du groupe précédent, où il semble qu'il y ait une accoutumance précoce à l'arsenic.

D'autre part, il existe les cas de transmission de la résistance par le parasite, qui, quoique assez rares, peuvent être reconnus.

Enfin, on peut avoir affaire à un phénomène d'arséno-activation.

Ainsi donc, nous allons publier successivement :

1° des cas d'arséno-rétivité (types);

2° des cas d'arséno-résistance caractérisée :

a) au cours d'une arséno-récidive;

b) par accoutumance précoce;

c) par transmission de la résistance.

3° deux cas d'arséno-activation, dont l'un au moins est très net.

Cependant, comme on le verra, nos observations manquent le plus souvent de détails précis, notamment en ce qui concerne les réactions sérologiques. Nous le regrettons vivement, mais nous trouvons une excuse partielle dans le fait que la plupart des médecins coloniaux, s'ils connaissent très bien l'existence de l'arséno-résistance, si même ils en ont constaté de nombreux cas, n'ont pu la plupart du temps — du fait de l'organisation quelquefois défavorable, du fait de leur manque de temps et du fait de l'impatience de l'indigène — prendre journellement, par écrit et avec le contrôle du laboratoire, l'observation complète des malades, comme

cela se fait systématiquement dans nos hôpitaux de la métropole.

Aussi, nous avons parfois recueilli des renseignements incomplets, et le petit nombre de nos observations ne traduit pas exactement l'importance de l'arséno-résistance dans le pian. Nous sommes sûr que les médecins qui connaissent les conditions de l'exercice de la médecine dans la brousse comprendront la raison de nos observations parfois incomplètes.

Pourtant, nous devons ajouter que nous n'avons rapporté que des cas dûment observés et contrôlés. Ainsi, pour donner un exemple, Aretas, à qui nous devons bon nombre de nos observations, nous rapporte que dans les cas de traitement par le stovarsol, tous ses malades avalaient le comprimé devant lui.

Nous n'avons pas d'observations de « pian-mère » résistant à l'arsenic. Ceci provient de ce que la lésion pianique initiale n'est presque jamais vue par le médecin. En effet, le malade attache une grande importance à ne pas se faire soigner dès l'apparition du bouton primaire, car cela, dit-il, fait « rentrer » le pian. Et sous tous les climats, les maladies « rentrées » ont mauvaise réputation. Nos observations porteront presque toutes sur la période secondaire, celle de l'éruption framboesiforme. Car il nous paraît difficile et hardi de parler d'arséno-résistance dans les cas où l'arsenic se montre impuissant à détruire de vieilles lésions pianiques, ulcères phagédénisés, phalanges boursouflées, tibias en lame de sabre, d'où les tréponèmes ont disparu depuis longtemps, et qui, selon l'expression de Toullec, laissent un champ trop vaste « à la spéculation, à l'hypothèse et au rêve », à plus forte raison quand il s'agit de juger d'une arséno-résistance. (Le traitement de ces lésions osseuses sera d'ailleurs bien souvent uniquement chirurgical.)

A. — Arséno-rétivité.

Observation I.

(Beurnier et Clapier, *Bull. Soc. path. exot.*, 1922, p. 528).

Ob..., femme de 25 ans, présentant de nombreux pianomes disséminés sur tout le corps. Les framboises sont exubérantes, en choux-fleurs.

La malade reçoit, dans l'espace de seize jours, 6 doses de 1 gramme de 189 F. par la bouche. Les ingestions sont espacées de trois jours chacune.

Après cette première série, une légère amélioration est constatée, mais les lésions persistent. On continue le traitement par le 189 F. et la malade reçoit encore, de trois jours en trois jours, 6 injections intramusculaires du médicament à la dose de 1 gramme chacune.

La guérison n'est obtenue qu'à la 6e injection.

Encore ne s'agit-il peut-être que d'un blanchiment. Or, la valeur curative du 189 F., aminophénolarsinate de soude, a été amplement prouvée, même par voie buccale. Et les auteurs donnent de nombreuses observations de guérisons rapides, et, pour eux, la dose curative suffisante pour un adulte moyen est de 5 à 6 ingestions de 1 gramme.

Il y a, dans cette première observation, comme le concluent les auteurs, une arséno-résistance. En réalité le médicament a agi, mais lentement; il s'agit d'une arséno-rétivité.

Observation II (Inédite).

(Recueillie par Aretas.)

Bamba D..., village de Téguéla, adulte.

Présente un pian généralisé, à la période secondaire. Le traitement est commencé le 6 octobre 1934. Successivement le malade reçoit :

Le 6 octobre, 0,30 cg. de 914;

Le 8 octobre, 0,45 cg. de 914;

Le 12 octobre, 0,60 cg. de 914.

Les pianomes s'arrêtent de suppurer, mais existent toujours.

Le 16 octobre, 0,75 cg. de 914.

Le malade semble ne pas tolérer cette dose d'arsenic, et il présente quelques troubles. Cependant il n'y a aucun changement dans les lésions pianiques.

On met alors le malade au traitement bismuthique, et une injection de bivatol amène la disparition des pianomes.

Observation III (Inédite).

(Recueillie par Aretas.)

Tiaba T... — Jeune enfant, présente en juillet 1934 des pianomes récents de la plante du pied. Il reçoit successivement les doses suivantes de stovarsol, par comprimés de 0,25 cg. à raison de 2 par jour. Le traitement est commencé le 26 juillet.

Les 26, 27 et 28 juillet, 3 × 0,50 cg.;

Les 1er, 2 et 3 août, 3 × 0,50 cg.;

Le 7 août, 0,50 cg.

Début d'assèchement, mais pas de disparition des lésions.

Les 8 et 9 août, 2 × 0,50 cg.;

Les 13, 14 et 15 août, 3 × 0,50 cg.

L'état reste stationnaire malgré ce long traitement stovarsolé, et l'enfant souffre beaucoup.

Il est mis au bivatol : rapidement les lésions s'affaissent et, en peu de jours, le petit malade peut marcher.

Observation IV (Inédite).

(Recueillie par Aretas.)

Vassouleymane S... — Enfant. Présente en juillet 1934 des pianomes récents de la face; il est mis au traitement par le stovarsol le 12 juillet à raison de 3 comprimés de 0,25 cg. par jour; il reçoit successivement :

Les 12, 13 et 14 juillet 3 × 0,75 cg.;

Les 19, 20 et 21 juillet, 3 × 0,75 cg.

Aucune amélioration n'est constatée et le malade ne se présente à nouveau au traitement que le 2 août 1934.

Les 2, 3 et 4 août, 3 × 0,75 cg.;

Les 8, 9 et 10 août, 3 × 0,75 cg.

L'état est toujours stationnaire. Néanmoins, on continue le traitement par le stovarsol et l'enfant reçoit encore 3 gr. 75 de ce médicament. Le blanchiment ne survient que le 22 août.

La guérison est consolidée par une cure de bismuth.

Dans ces cas d'arséno-rétivité, le bismuth, en effet, donne toujours des résultats remarquables, et il convient de ne jamais poursuivre un traitement arsenical quand une arséno-rétivité apparaît. Si nous ne disposons pas d'un grand nombre d'observations de ce genre, c'est que le plus souvent le médecin traitant passe rapidement au traitement bismuthique. Ces cas sont pourtant utiles à connaître, car, si on les laisse passer, ils peuvent engendrer une arséno-résistance caractérisée.

B. — Arséno-résistance caractérisée.

a) Au cours d'une arséno-récidive.

Observation V.

(Mouchet et Dubois, *Bull. Soc. path. exot.*, janv. 1913.)

K..., 53 kilos (G. n° 12), janvier 1912.

Le malade présente un pian secondaire du pied où se trouve une large lésion; de plus, plusieurs pianomes sur diverses parties du corps. L'examen microscopique montre la présence de tréponèmes.

Le malade aurait été traité un an auparavant par le Docteur

Broden avec des arsenicaux. Les lésions auraient rapidement disparu, mais seraient revenues de même rapidement.

Ce malade reçoit :

Le 8 janvier 1912, 0,60 cg. de salvarsan (intraveineux);

Le 11 janvier 1912, 0,60 cg.

Légère amélioration.

Le 19 janvier, 0,60 cg.;

Le 26 janvier, 0,60 cg.

L'état reste stationnaire. Cependant, certaines lésions semblent améliorées. En grattant les pianomes avec un vaccinostyle, on enlève une croûte épaisse assez adhérente et on arrive sur un tissu blanc assez épais ne donnant que très peu de suc au raclage, et d'aspect villeux. A un raclage plus profond, il apparaît du sang en abondance.

A l'examen microscopique, tréponèmes = 0.

Le malade, non guéri, disparaît et n'est plus revu ultérieurement.

Malgré l'absence de tréponèmes à l'examen microscopique, ce cas paraît remarquable par la résistance des lésions à l'arsenic.

Observation VI (Inédite).

(Recueillie par Arétas.)

Séone D..., homme adulte du village de Dantogo (Mankouo).

Ce malade a déjà été traité pour le pian par du stovarsol et de l'iodure de potassium. Le blanchiment est survenu dans les délais normaux, puis le malade a disparu du dispensaire. Onze mois après, les pianomes reparaissent et le malade revient à la visite le 6 septembre 1934. Il reçoit :

Le 6 septembre, 0,45 cg. de 914;

Le 8 septembre, 0,60 cg.

Aucune amélioration n'est constatée. Aucune tendance des lésions à l'assèchement. On entreprend de rompre la résistance par quelques injections de bismuth :

Le 11 septembre, bivatol;

Le 14 septembre, bivatol;

Le 17 septembre, bivatol.

Aucune amélioration, on reprend le novarsénobenzol :

Le 19 septembre, 0,60 cg. de 914;

Le 26 septembre, 0,75 cg.

Il n'y a aucun changement dans les lésions et le malade regagne Mankouo et n'est plus revu.

Observation VII (Inédite).

(Recueillie par Arétas.)

Amadou F..., 6 ans. Village Gbemasso (n° 52), 1934.

Ce malade a déjà été traité pour le pian il y a quelques mois par l'acétylarsan. Le blanchiment obtenu, le malade ne s'est plus présenté au dispensaire pour y suivre la cure d'entretien qui avait été préconisée.

Le 4 juillet, il se présente avec une récidive, caractérisée par des pianomes généralisés. Il reçoit :

Le 4 juillet 1934, 3 comprimés de 0,25 cg. de stovarsol;

Les 5 et 7 juillet, 2 $\times$ 0,75 cg.

Les 11, 12 et 16 juillet, 3 $\times$ 0,75 cg.

Aucune amélioration. Le malade suit d'ailleurs sont traitement sans enthousiasme.

Les 18 et 21 juillet, bivatol.

Les pianomes commencent à régresser. On reprend le traitement stovarsolé :

Les 27, 28 et 29 juillet, 3 $\times$ 0,75 cg. stovarsol.

Les papules sont desséchées et il se forme une croûte sous laquelle on voit des lésions cicatrisées.

Comme on le voit par cette observation, la résistance n'est pas très accusée. Elle est nettement rompue puisque la reprise du traitement arsenical assure le blanchiment. Cependant, une cure d'entretien par le bismuth s'impose.

Observation VIII (Inédite).

(Recueillie par Arétas.)

Massede B..., 5 ans (n° 47). Village Kamona, juillet 1934.

Aurait été déjà traité pour le pian au dispensaire il y a trois ou quatre mois. L'assèchement des lésions était complet. Mais ayant perdu sa fiche, et sans doute changé de nom, ne peut être retrouvé. A été très vraisemblablement traité par l'arsenic, car à ce moment-là, dans le cercle, seul l'arsenic était employé.

Présente une arséno-récidive avec des pianomes disséminés sur tout le corps. Il reçoit :

Les 4, 5 et 6 juillet, 3 × 0,75 cg. stovarsol;

Les 11, 12, 13 juillet, 3 × 0,75 cg.

Aucun changement dans les lésions après ces deux séries de stovarsol. On essaie de rompre la résistance par le bismuth :

Les 16 et 19 juillet, bivatol infantile.

Aucune amélioration. On reprend le stovarsol :

Les 23, 24, 25 juillet, 3 × 0,75 cg. stovarsol;

Les 28 et 29 juillet, 2 × 0,75 cg.

Les pianomes présentent toujours le même aspect et n'ont aucune tendance à l'assèchement. Le malade ne revient plus au dispensaire.

Dans cette observation, comme dans l'observation VI, il semble que la résistance n'ait pu être rompue par les injections de bivatol. Cependant, on ne peut absolument pas conclure à une bismutho-résistance, car le médicament n'a pas été employé assez longtemps. Mais nous devons ajouter que l'auteur de ces deux observations étudiait l'effet d'une rapide cure de bismuth sur une arséno-résistance en cours, et il cherchait à « rompre » la résistance seulement par un petit nombre d'injections bismuthiques. Mais rien ne nous dit qu'une bismutho-résistance, dans ces conditions, n'aurait pu apparaître. Les bismutho-résistances acquises au cours d'un traitement par le bismuth ont été signalées, mais nous ne pouvons ici en entreprendre l'étude, pourtant si intéressante.

b) Arséno-résistance par accoutumance précoce, ou paraissant telle.

Observation IX (Inédite).

(Recueillie par Boiron.)

X..., prostituée, 22 ans, à Daumé (Cameroun, 1935).

La malade présente des pianomes disséminés sur tout le corps. Elle reçoit le traitement mixte suivant :

3 octobre 1935, néosalvarsan, 0,30 cg.;
6 octobre 1935, stovarsol, 0,50 cg.;
9 octobre 1935, néosalvarsan, 0,45 cg.;
12 octobre 1935, stovarsol, 0,50 cg.;
16 octobre 1935, néosalvarsan, 0,60 cg.;
23 octobre 1935, néosalvarsan, 0,75 cg.;
30 octobre 1935, néosalvarsan, 0,90 cg.;
2 novembre 1935, liqueur Van Swieten, 2 cuillerées à soupe;
6 novembre 1935, néosalvarsan, 0,90 cg.;
13 novembre 1935, néosalvarsan, 0,90 cg.;
21 novembre 1935, néosalvarsan, 0,90 cg.;
29 novembre 1935, néosalvarsan, 0,90 cg.;

Aucune amélioration jusqu'au 30 octobre, puis léger amendement dans les signes cliniques. Mais, malgré ce long traitement, le 3 décembre 1935, les pianomes réapparaissent intensément sur tout le corps.

Observation X.

(Boenjamin, *Geneesk. Tijdschrift vor Nederl. Indié*, 74, 116-120, janv. 1934.)

R..., 7 ans, élève à l'école H. I. S. à Brèbes (Sumatra).

Le 27 février 1932, le malade se présente à la consultation avec

une papule secondaire de la plante du pied. (« Bouboul », qui est différent du « Belak » ou pian-crabe.) Le garçon reçoit :

Le 27 février 1932, néosalvarsan, 0,15 cg.;
Le 5 mars 1932, néosalvarsan, 0,15 cg.;
Le 12 mars 1932, néosalvarsan, 0,20 cg.;
Le 19 mars, néosalvarsan, 0,20 cg.

Le malade, qui souffrait moins après la deuxième injection, revient le 2 avril avec des lésions pianiques encore en évolution :

2 avril 1932, néosalvarsan, 0,20 cg.;
7 mai, néosalvarsan, 0,20 cg.;
21 mai, néosalvarsan, 0,20 cg.;
28 mai, néosalvarsan, 0,20 cg.;
25 juin, néosalvarsan, 0,20 cg.;
6 août, néosalvarsan, 0,20 cg.;
20 août, néosalvarsan, 0,20 cg.;
12 novembre, néotréparsan, 0,20 cg.;
31 décembre, néotréparsan, 0,20 cg.;
7 janvier 1933, néotréparsan, 0,20 cg.;
12 février, néotréparsan, 0,20 cg.;
18 février, néotréparsan, 0,20 cg.

Il n'y a pas de changement dans les lésions à cette date.

L'état est stationnaire. L'enfant présente alors une kératose plantaire. Devant cet échec manifeste du traitement arsenical, le malade est mis au traitement par un sel d'or (solganal B), qui, d'ailleurs, ne donnera aucun résultat.

Observation XI.

(Bœnjamin, *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indié*, 74, 116-120, janv. 1934.)

S..., 15 ans. Depuis un an souffre du pian. Actuellement, il présente une ulcération pianique à la jambe droite et une périostite tibiale à la jambe gauche. Il reçoit :

10 juin 1932, néosalvarsan, 0,25 cg.;

25 juin, néosalvarsan, 0,25 cg.;
2 juillet, néosalvarsan, 0,25 cg.;
24 septembre, néosalvarsan, 0,25 cg.;
8 octobre, néosalvarsan, 0,25 cg.;
15 octobre, néosalvarsan, 0,25 cg.;
22 octobre, néotréparsan, 0,25 cg.;
1er avril 1933, néotréparsan, 0,25 cg.;
8 avril, néotréparsan, 0,25 cg.

Le 10 avril 1933, il n'y a aucune amélioration dans l'état du sujet; celui-ci, légèrement anémique, souffre toujours.

Maigreur assez accentuée, cependant rien à signaler en dehors du pian. W. R. ++++ et S. G. = 4. Ni sucre, ni albumine. On met le sujet, comme le malade précédent, au traitement par le solganal B, qui ne donne, ici non plus, aucun résultat.

Observation XII.

(Heinemann, *Arch. f. Dermat. und Syph.*, 156, p. 577-582, 1928.)

K..., 7 ans (n° 493), contracte le pian à Java en août 1927. Il présente à la première visite une lésion primaire de pian typique à la partie inférieure de la cuisse gauche. Peu de temps après, suivait une éruption secondaire. Il reçut chez lui, dans l'espace de huit jours, deux injections de 0,20 cg. de néosalvarsan intraveineux. Aucune amélioration ne fut constatée. Il poursuit alors son traitement à l'hôpital et reçoit encore 4 injections de 0,20 cg. de néosalvarsan. Pas de changement dans l'état du sujet. Le petit malade est mis alors à l'iodure de potassium et les lésions commencent à régresser. Le garçon est exéaté le 4 janvier 1928 avec de nouveau un traitement ambulant, mais l'amélioration ne dure pas et les pianomes redeviennent plus abondants; le 30 janvier, il est de nouveau hospitalisé.

Dans les sécrétions des papules, après la huitième injection de néosalvarsan, on put mettre en évidence les spirochètes en grande quantité.

A ce moment-là, les réactions : W. R., D. M., M. T. R. et Kadisch sont fortement positives dans le sérum sanguin.

Observation XIII.

(Heinemann, *Arch. f. Dermat. und Syph.*, 156, p. 577-582, 1928.)

M..., femme adulte (Java, n° 390).

La malade contracte le pian en décembre 1927. Elle présente une papule pianique située à l'entrée d'une narine. Elle reçoit 5 injections de 0,45 cg. de néosalvarsan intraveineux.

Aucune amélioration.

Elle entre à l'hôpital et, après la sixième injection de néosalvarsan, le pianome est inchangé. Les tréponèmes sont nombreux dans la sécrétion.

Cependant, les réactions W. R., D. M., M. T. R. et Kadisch sont négatives.

Observation XIV.

(Fontoynont et Renaud, *Bull. Soc. path. exot.*, 21 janv. 1929.)

Les auteurs présentent un jeune garçon atteint de pian, en traitement depuis un mois dans leur service.

B. W. + (Hecht, Calmette et Massol).

Meinicke +.

Traitement arsenical par 8 injections de sulfarsénol qui n'ont pas fait disparaître les lésions. A la suite de ce traitement, un examen est fait à l'Institut Pasteur et montre la présence de très nombreux tréponèmes à l'examen ultra-microscopique.

On rompt la résistance avec quelques injections de mercure, et le traitement au novar est entrepris. Les lésions sont en voie de guérison.

Observation XV.

(Beurnier et Clapier, *Bull. Soc. path. exot.*, 1922, p. 528.)

Bik..., fillette, 6 ans.

Pianomes très nombreux sur la face et sur tout le corps. La malade absorbe pendant quarante jours 13 doses de 0,75 cg. de

189 F. par la bouche, soit 9 g. 75. Les premières doses ont été données à deux jours d'intervalle; les suivantes à trois jours. Au quarantième jour, la petite malade ne paraît pas proche de la guérison. L'état est stationnaire et l'on continue le traitement par les injections intramusculaires. Elle reçoit :

41e jour, 189 intramusculaire, 0,50 cg.;
44e jour, 189 intramusculaire, 0,50 cg.;
47e jour, 189 intramusculaire, 0,50 cg.;
50e jour, 189 intramusculaire, 0,50 cg.

Il y a une légère amélioration, mais sur la face les pianomes persistent toujours.

Au 52e jour, on lui administre 0,40 cg. de 189 intraveineux. Cette injection est suivie d'une dessiccation marquée des lésions.

Enfin, le 55e jour, on renouvelle l'injection de 0,40 cg. de 189 intraveineux.

La fillette quitte alors l'hôpital, mais il persiste encore quelques croûtelles sur le front

Les auteurs la considéraient comme guérie, ce qui ne les empêchait pas de conclure que ce cas leur paraissait un exemple très net de résistance au 189 F. Il était remarquable, en effet, de voir de nombreux malades traités simultanément s'améliorer très vite et guérir, tandis que les pianomes de cette fillette restaient presque stationnaires.

D'après ce que nous savons des arséno-résistances, nous ne croyons pas pouvoir affirmer, d'après cette observation, que la malade était guérie. On ne sait ce qu'il est advenu d'elle par la suite, mais il est certain que, chez elle plus que chez tout autre, il ne fallait pas se contenter d'un blanchiment.

Observation XVI (Inédite).

(Recueillie par Aretas.)

Mékoni C..., 4 ans. Village Sagouaran (n° 46), juillet 1934.

Le malade se présente à la consultation avec des pianomes sup-

purés généralisés. On lui administre, à raison de 3 comprimés de 0,25 cg. par jour, le traitement stovarsolé suivant :

Les 4, 5 et 6 juillet, stovarsol, 3 × 0,75 cg.;
Les 10, 11 et 12 juillet, stovarsol, 3 × 0,75 cg.

Pas d'amélioration.

Les 18, 19 et 20 juillet, stovarsol, 3 × 0,75 cg.;
Les 24, 25 et 26 juillet, stovarsol, 3 × 0,75 cg.

L'état est toujours stationnaire. On met l'enfant au repos avant de commencer le traitement bismuthique, qui d'ailleurs ne sera jamais entrepris, l'enfant ayant disparu.

Dans les 8 observations qui précèdent, nous avons affaire à une arséno-résistance caractérisée : les lésions ne sont pas ou presque pas influencées par l'arsenic. Celui-ci, suivant les cas, a été administré sous forme de stovarsol, néosalvarsan, néotréparsan, sulfarsénol, médicaments dont l'efficacité est largement reconnue. Nous remarquons que, dans ces 8 cas, le malade n'a jamais eu le pian auparavant et n'avoue aucun traitement arsenical pour une affection quelconque. Il serait donc logique d'admettre que ces cas de résistance résultent d'une acquisition rapide chez le sujet lui-même. Cependant nous ne pouvons l'affirmer, car ils peuvent aussi résulter d'une transmission par le parasite, qui, alors, serait passée inaperçue.

c) Arséno-résistance résultant d'une transmission par le parasite (Pian familial arséno-résistant).

Observation XVII (Inédite).

(Recueillie par Journe au Togo.)

X..., femme Cotocolis, 20 ans environ.

Traitée irrégulièrement il est vrai, au dispensaire de Sokodé depuis deux ans environ, pour un pian avec manifestations cutanées et osseuses.

Depuis cinq à six mois, cette malade est traitée d'une façon plus intense par l'acétylarsan. Les lésions sont restées stationnaires.

Un traitement bismuthique par le Quimby, puis par le salicylate de bismuth, fut alors institué. La malade fut sensiblement améliorée dans son état.

Bref, pian cutané et osseux absolument pas influencé pendant deux ans de traitement arsenical et amélioré par la cure bismuthique.

Observation XVII *bis*.

En même temps que la femme, l'auteur de ces observations soignait l'enfant, âgé de 2 ans environ. Cet enfant, depuis un an, présente un pian, au début floride, mais qui, depuis, a évolué. Depuis un an, un traitement par l'acétylarsan n'a pas influencé l'état des lésions. Le traitement se poursuit « irrégulièrement, mais intensément », en alternant le sulfarsénol et l'acétylarsan.

Malgré cela, les lésions augmentèrent d'intensité, et actuellement le petit malade présente des lésions cutanées et des lésions osseuses considérables : tibiales, phalangiennes, métacarpiennes (spina ventosa), nasales. Retentissement sur l'état général.

(L'auteur insiste dans ce cas sur l'absence d'hérédo-spécificité. La mère n'a jamais eu de fausses couches, etc.)

Bref, l'enfant se trouve actuellement dans une cachexie pianique très prononcée.

On voit donc que, depuis un an, le traitement arsenical n'a pas réussi à influencer heureusement les lésions.

On met le malade au traitement bismuthique (salicylate de bismuth) : il semble y avoir une légère amélioration, mais l'enfant rapidement meurt de cachexie.

Il s'agit très vraisemblablement, dans cette double observation, d'un cas de pian familial arséno-résistant. Dans les observations qui vont suivre, relatives à l'arséno-activation, nous constaterons encore l'existence de cette transmission

de l'arséno-résistance par le parasite. Nous verrons donc plus loin les arguments que l'on peut tirer de ce double cas.

C. — Arséno-activation
(coexistant avec un pian familial arséno-résistant).

Observation XVIII (Inédite)

(Recueillie par Arétas.)

Bahiable K..., 12 ans, écolier, fils d'un interprète du village de Séguéla (n° 57), juillet 1934.

Cet enfant a déjà eu le pian à Bouaké et en a été guéri (du moins, pensons-nous, blanchi).

Actuellement, il présente des manifestations pianiques tertiaires caractérisées par quelques lésions osseuses discrètes et des douleurs du type ostéocope.

Il prétend que le pian va sortir (?).

Il reçoit :

Les 6, 7 et 8 juillet, stovarsol, 3 × 0,75 cg.;

Le 8, il présente une légère diarrhée;

Les 12 et 13 juillet, stovarsol, 2 × 0,75 cg.

L'enfant présente alors une diarrhée profuse. Les douleurs osseuses persistent et, d'autre part, un pianome surgit dans le sillon interfessier.

Le 16 juillet, une injection de bivatol infantile;

Le 19 juillet, le pianome commence à régresser;

Les 20, 21, 22 juillet, stovarsol, 3 × 0,75 cg.

On met l'enfant quelques jours au repos. Il ne présente plus de diarrhée et les douleurs ont diminué. On continue le stovarsol les jours suivants. L'état général s'améliore et les douleurs osseuses ont complètement disparu.

En même temps que ce malade, un de ses jeunes frères était traité pour un pian à la période d'éruption framboesiforme (pian familial vraisemblablement) et se montrait pour le moins arséno-rétif. Malheureusement, son observation détaillée ne nous a pas été fournie.

Observation XIX (Inédite).

(Recueillie par Arétas.)

Tiécoura K..., 3 ans. Village de Téguéla (n° 26), juillet 1934.

L'enfant a déjà été traité à Daloa par des arsenicaux pour un pian généralisé. Les pianomes auraient mis plus d'un mois pour arriver à un assèchement complet et le traitement d'entretien n'a pu être effectué.

Actuellement, il présente un pian miliaire typique pour lequel il reçoit :

3, 4 et 5 juillet, stovarsol, 3 × 0,50 cg.;

9, 10, 11 juillet, stovarsol, 3 × 0,50 cg.

Aucune amélioration après ces deux séries.

16, 17, 18 juillet, stovarsol, 3 × 0,50 cg.

Le 19, les pianomes ont envahi tout le corps; ils sont presque confluents.

Le 21 juillet, on met l'enfant au bivatol, qui amène un début de régression des lésions, et l'on reprend le traitement arsenical le 25 juillet.

25, 26 et 27 juillet, stovarsol, 3 × 0,50 cg.;

1er, 2 et 3 août, stovarsol, 3 × 0,50 cg.

A cette date, la guérison est complète.

On institue alors une cure d'entretien qui se fait par le stovarsol, et l'auteur signale que chaque semaine il voit l'enfant quand il vient chercher son médicament.

La guérison est confirmée par une visite quatre mois plus tard.

Observation XIX *bis* (Inédite).

(Recueillie par Arétas.)

Séba D..., enfant. Village de Téguéla (n° 288), juillet 1934. Habitant la même case que Tiecoura K...

Se présente à la consultation le 27 juillet : pianomes sur tout le corps. Le traitement est commencé aussitôt avec du stovarsol à la dose de 3 comprimés de 0,25 cg. par jour.

27, 28 et 29 juillet, stovarsol, 3 × 0,75 cg.;

2, 3, 4 août, stovarsol, 3 × 0,75 cg.;

9, 10, 11 août, stovarsol, 3 × 0,75 cg.

Pas d'amélioration.

15, 16, 17 août, stovarsol, 3 × 0,75 cg.

Les pianomes commencent à se dessécher et le blanchiment sera obtenu le 22 août, après deux autres journées de traitement. Une cure au bismuth sera entreprise pour consolidation.

Discussion des observations XVII et XVII *bis*, XVIII et XIX et XIX *bis*.

Transmission de la résistance.

1° Dans les observations XVII et XVII *bis*, l'enfant, âgé de 2 ans, a contracté le pian il y a un an. Sa mère était alors une pianique depuis longtemps et suivait irrégulièrement un traitement arsenical, qui d'ailleurs s'est montré sans effet.

Il est absolument logique d'admettre que l'enfant a été contaminé par sa mère, car, âgé alors d'un an à peine, il ne quittait pas le sein de celle-ci.

Or, l'enfant, traité par l'acétylarsan et le sulfarsénol, se montra dès le début réfractaire à l'arsenic. On ne peut invoquer, pour expliquer cet échec du traitement arsenical, l'état avancé des lésions, puisque l'enfant présentait alors un pian floride typique.

On en vient donc tout naturellement à penser que les traitements successifs, insuffisants chez la mère, ont déterminé chez elle une arséno-résistance secondaire.

Et l'enfant, à l'occasion d'une excoriation, a été contaminé par des tréponèmes porteurs d'un degré plus ou moins marqué d'accoutumance et de résistance à l'arsenic.

Et ainsi on peut expliquer l'échec d'emblée du traitement arsenical chez le petit malade.

2° L'observation XVIII (Bahiable K...) nous pose devant un

fait semblable. Quoique l'observation soit moins complète que la précédente, il semble que cet enfant a communiqué le pian à son jeune frère. Or le premier était en traitement pour une arséno-récidive résistante, lorsque le second fut amené à la consultation. Ce dernier fut traité par le stovarsol et se montra, nous rapporte l'auteur de l'observation, « pour le moins, arséno-rétif ».

Quoique moins démonstrative que la double observation précédente, on peut penser que cette observation est aussi le fait d'une transmission de la résistance par le parasite, à cause des relations intimes qui existent entre deux jeunes frères habitant et jouant ensemble.

3° Les observations XIX et XIX *bis*, par contre, sont très instructives, car le rapport du médecin traitant est plus net et plus complet.

Tiécoura K.... arséno-récidivant, revient à la consultation pour une rechute de pian généralisé (il n'a pas suivi la cure d'entretien qui avait été prescrite). Il se montre alors arséno-résistant (donc, arséno-résistance après blanchiment).

Au cours de son deuxième traitement, le 27 juillet, alors que la résistance des lésions à l'arsenic était manifeste, on voit venir à la consultation, un deuxième petit malade, Séba D.... qui habite la même case que le premier. Chez ce deuxième malade, le traitement se montra peu actif, puisque le blanchiment ne fut obtenu qu'après la 5e série de stovarsol (chaque série comprenant trois jours de traitement par semaine, à raison de 3 comprimés de 0,25 cg. par jour).

L'attention de l'auteur de ces observations, fut attirée par la coïncidence de l'échec du traitement arsenical chez deux garçons habitant ensemble. Et une enquête plus approfondie fut entreprise. Celle-ci montra que les deux enfants (sensiblement du même âge) ne cessaient de jouer ensemble, de se battre, etc. On apprit, en particulier, que la récidive du premier, caractérisée par une belle éruption framboesiforme, n'avait nullement ralenti ni diminué leurs jeux en commun.

Comme dans les deux observations précédentes, on est

penché à croire que le premier garçon, arséno-récidivant et arséno-résistant, a communiqué au deuxième un pian qui s'est montré d'emblée rebelle au traitement arsenical.

Ce cas, joint aux deux précédents, nous permet donc de penser fortement que la transmission de la résistance d'homme à homme dans la nature est très probable, sinon absolument certaine.

Et si l'on rapproche ces cas des syphilis conjugales arséno-résistantes (Milian, Gougerot, Gibert, Hudelo, etc.), cette forte probabilité ne fait que s'accroître.

Il va sans dire que la question est grave; et dans ce cas elle nous met dans l'obligation absolue de lutter plus que jamais contre les arséno-résistances et surtout d'en éviter l'apparition, car si les races de tréponèmes résistantes se multiplient, on conçoit la difficulté que l'on pourrait rencontrer un jour pour combattre l'endémie pianique, ainsi que la syphilis.

On voit donc l'intérêt pratique considérable de tels cas, et nous ne saurions trop engager les médecins, comme nous l'avons dit plus haut, à rechercher les cas de transmission de la résistance, par l'étude de la maladie, chaque fois que cette double étude sera possible, chez le contagionnant autant que chez le contagionné. Pour le pian et pour la syphilis, cette recherche doit être faite.

Arséno-activation.

Les observations XVIII et XIX sont encore fort intéressantes à un autre point de vue : celui d'une stimulation de la maladie sous l'influence des arsenicaux.

Dans l'observation XVIII, le malade, arséno-récidivant, résistant et intolérant à l'arsenic, lors de sa deuxième cure, semble avoir un pian devenu latent, puisque caractérisé seulement par quelques lésions osseuses discrètes et des douleurs du type ostéocope. Or, le traitement stovarsolé fait apparaître, à la fin de la 2ᵉ série du médicament, un pianome

typique dans le sillon interfessier. Nous ne pouvons affirmer une activation nette, car il aurait fallu suivre le malade plus longtemps. Tout au plus, peut-on se demander si l'on n'est pas en droit de rapprocher ce cas, de ceux où l'on a accusé une cure de novar d'avoir réveillé de vieilles lésions syphilitiques latentes ?

L'observation XIX est plus nette et montre une manifeste réaction de provocation, puisque brusquement, au quinzième jour de traitement stovarsolé, le malade, arséno-résistant au cours d'une récidive, est l'objet d'une exacerbation très nette de ses lésions. Celles-ci, relativement discrètes au début de la cure, se sont étendues tout à coup au point de devenir « presque confluentes ». Cette stimulation n'a pas été que passagère et il a fallu le bismuth pour l'arrêter. Il semble bien s'agir ici d'un de ces états d'arséno-activation que nous avons attribués au pouvoir provocateur des arsenicaux dans certains cas.

IV. — *Déductions pratiques.*
Conclusions du chapitre II.

Au cours de ce chapitre clinique, nous avons distingué nettement les arséno-récidives dans le pian et les arséno-résistances. Les observations cliniques que nous avons publiées ne se rapportent qu'aux arséno-résistances, et nous verrons les déductions pratiques que l'on peut en tirer.

Pour les arséno-récidives, l'idée dominante de notre chapitre est la suivante : Les arséno-récidives sont excessivement fréquentes dans le pian et elles proviennent des traitements, qui sont généralement insuffisants. La faute en revient à l'indigène par son insouciance qui est parfois considérable, et nous verrons dans notre dernier chapitre que la lutte contre les arséno-récidives, pour être efficace, devra surtout s'adresser à ce facteur. Nos tableaux statistiques ont montré que les arséno-récidives sont surtout fréquentes après un traitement par un seul composé arsenical. D'autre part,

leur nombre est en raison inverse du nombre d'injections administrées. Aussi, pour les éviter, devrons-nous employer les médications prolongées, mais d'emblée mixtes.

Par ailleurs, de nos observations, à quelque groupe qu'elles appartiennent, nous retirons la confirmation clinique de plusieurs notions importantes que nous avons déjà émises au cours de notre chapitre premier :

1° Les arséno-résistances sont la plupart du temps consécutives à des arséno-récidives qui se sont montrées rebelles à la reprise du traitement arsenical. Leur prophylaxie sera donc confondue avec celle des arséno-récidives.

2° La notion que les arsenicaux sont d'excellents médicaments tréponémicides, mais qu'en présence d'une arséno-résistance il ne faudra pas essayer de rompre celle-ci par un changement passager de la thérapeutique. On devra la supprimer par l'abandon total de l'arsenic au profit du bismuth.

3° La notion de la transmission de la résistance par le parasite, ainsi que le montrent nos observations de pian familial arséno-résistant (obs. XVII, XVII *bis*, XVIII, XIX et XIX *bis*).

Ce point surtout nous paraît intéressant à considérer, et il mérite de retenir systématiquement l'attention des médecins. En effet, outre qu'il apporte un appoint sérieux à l'étude pathogénique de l'arséno-résistance, il nous montre combien pourrait être grave un jour le pian, de même que la syphilis, si l'on ne mettait un frein à l'extension des races de tréponèmes arséno-résistantes.

Nous allons voir, dans notre dernier chapitre, relatif au traitement et à la prophylaxie du pian arséno-résistant et arséno-récidivant, comment, nous basant sur ces données, nous pourrons établir une conduite de traitement à grande échelle, pour le plus grand bien, espérons-nous, de nos populations indigènes.

CHAPITRE III

ETUDE THERAPEUTIQUE ET PROPHYLACTIQUE DU PIAN ARSENO-RESISTANT ET ARSENO-RECIDIVANT

Après avoir limité le sujet à la lutte contre les récidives et les résistances, et montré qu'il ne faut pas, à cause de ces accidents, abandonner les arsénobenzènes, nous nous proposons d'étudier successivement :

I. *Le traitement du pian arséno-résistant :*

1° par l'abandon de l'arsenic au profit du bismuth;
2° par l'emploi d'autres médicaments;
3° par l'injection de certains corps;
4° par des manœuvres destinées à rendre le terrain allergique (protéinothérapie, méthode sensibilisatrice par le *frambœsium*).

II. *La prophylaxie du pian arséno-résistant et arséno-récidivant :*

1° par des traitements intensifs, réguliers, prolongés;
2° par les associations médicamenteuses;
3° par la conservation des défenses naturelles de l'organisme.

III. *Les conditions de la réalisation pratique de ces méthodes :*

1° la question de la sérologie dans le pian;
2° l'éducation de l'indigène pour l'inciter à suivre et poursuivre son traitement;
3° l'intensification de nos moyens d'investigation.

Nous verrons que la lutte contre le pian ne sera vraiment efficace et complète que si, à la prophylaxie générale, on ajoute une lutte intense contre les arséno-récidives.

L'étude thérapeutique du pian a fait depuis de nombreuses années l'objet de recherches sérieuses et d'innombrables publications. On trouvera dans notre bibliographie les références à propos de cette question. Cependant, parmi les ouvrages récents qui traitent des médicaments antipianiques et de leur posologie, nous citons tout particulièrement : la thèse de Rakotomihamina, 1934; *Le pian*, par Marcel Léger, in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 1936; l'étude de Cartron, 1937, et la *Monographie sur le pian*, de Botreau-Roussel, 1937. Cette dernière est surtout intéressante, car elle envisage nettement la question des arséno-résistances et souligne les deux faces que doit présenter la lutte contre le pian, la lutte individuelle et la lutte collective.

Aussi, nous n'envisagerons pas ici en détail le traitement du pian par tous les médicaments utilisés aujourd'hui. Sachons, comme le dit Botreau-Roussel, que « tous sont bons, à condition d'être employés judicieusement et pendant la durée nécessaire à la guérison ». C'est justement cette condition dans l'emploi des arsenicaux qui va orienter notre sujet, en même temps qu'elle le limitera à la thérapeutique et à la prophylaxie du pian arséno-résistant et arséno-récidivant, car nous avons l'impression que ce n'est qu'en supprimant ces deux éventualités (dont l'une est bien souvent fonction de l'autre) qu'on pourra entreprendre une lutte efficace contre l'endémie pianique.

Il est certain que depuis longtemps nous avons un grand nombre de médicaments bien spirillicides, et que les différents auteurs ont établi une ligne de conduite de traitement bien comprise, avec une posologie bien déterminée, à laquelle nous ne saurions rien ajouter.

Cependant, comme nous l'avons vu au cours de notre deuxième chapitre, les résultats obtenus sont loin encore d'être parfaits, même satisfaisants. Il peut paraître para-

doxal, à première vue, qu'avec des médicaments aussi actifs que ceux dont nous disposons pour combattre une maladie relativement docile, nous soyons obligés de faire cette constatation; mais quand on connaît la fréquence des arséno-récidives, qui, souvent, de plus, peuvent engendrer une arséno-résistance caractérisée, on peut comprendre le bien-fondé de nos craintes.

Nous avons déjà laissé entendre, et cela se conçoit aisément, que dans une arséno-résistance en cours, il fallait changer le médicament et abandonner l'arsenic au profit du bismuth. Est-ce à dire que parce que l'on constate des échecs avec l'arsenic, on doive abandonner les arsénobenzènes ? Absolument pas. Ces dérivés arsenicaux donnent un pourcentage remarquable de réussite et rendent tous les jours des services considérables. Peut-être même sont-ils meilleurs tueurs, dans les formes récentes du pian, que les composés bismuthiques. Et, d'autre part, les bismutho-résistances primitives sont connues, de même que les bismutho-résistances secondaires à un blanchiment, et vraisemblablement, avec le bismuth, on devra se poser le même problème qu'avec l'arsenic. Mais à ce sujet, les observations démonstratives manquent, parce que le bismuth est encore employé depuis trop peu de temps dans le traitement du pian. Mais justement pour cette raison, il serait souhaitable que la leçon des arséno-résistances fût utile aux autres résistances médicamenteuses, en particulier à celles relatives au bismuth.

Il convient donc, pour combattre ou éviter une arséno-résistance, de modifier le médicament et sa posologie, mais il convient surtout de s'adresser à la prophylaxie collective, à l'hygiène et à l'éducation de l'indigène, car, sans ces mesures, la conduite du bon traitement sera pratiquement impossible. Cependant cela ne suffit pas; il faudra en même temps modifier ou préparer le terrain pour augmenter ses possibilités de défense naturelle.

Ainsi donc, ici encore, comme le dit Sicé, « on devra en revenir aux trois données du problème : le terrain, dont

l'aptitude à utiliser le médicament qui lui est fourni est parfois précaire; le germe (trypanosome dans le texte de Sicé), plus ou moins virulent et sensible à l'action de ce médicament; enfin le médicament lui-même, dont les constituants peuvent être amenés, sous des influences diverses, à faillir à leur double rôle : renforcer la défense du sujet, annihiler la virulence du parasite et déterminer sa mort ». En changeant le médicament, on agira sur le parasite, qui, plus ou moins accoutumé et résistant au premier médicament, répondra différemment quand on lui en administrera un nouveau. Donc, en pratique, nous nous adresserons au médicament et à l'organisme pour combattre aussi bien que pour éviter une arséno-résistance.

I. — *Traitement du pian arséno-résistant.*

a) Changement de l'arsenic par le bismuth.

Quand, au cours du traitement d'un pianique, une arséno-résistance se crée, la première idée qui vient à l'esprit, et qu'il ne faut pas tarder à mettre à exécution, c'est de changer de médicament.

Nous avons vu dans nos observations que, dans presque tous les cas, cette manœvre suffit à détruire la résistance, et la maladie, grâce à la nouvelle médication, guérit rapidement dans les délais normaux. Nombreux sont les médicaments qu'on peut administrer en cas d'échec par l'arsenic. Mais, en pratique, un seul est vraiment efficace et avantageux : c'est le bismuth.

Les dérivés bismuthiques ont été appliqués au traitement du pian en 1923, après les travaux de Beurnier et Clapier. Les publications de Danet et Beurnier, Mattlet, Bedier, etc., ont confirmé par la suite les résultats merveilleux obtenus par les premiers expérimentateurs, qu'on emploie le néotrépol, le iodo-bismuthate, le carbonate, le salicylate de bismuth, ou l'une des nombreuses spécialités en usage en syphilithérapie.

Pratiquement, une formule excellente, et qui répond parfaitement aux exigences d'une lutte à grande envergure contre le pian, est celle de Lenoir, qui offre les avantages d'être facile à préparer en grande quantité, d'être très maniable et peu douloureuse (cependant, les injections laissent parfois un petit durillon). Son prix de revient est très avantageux :

Salicylate de bismuth	10 g.
Gaïacol	1 g.
Huile végétale	100 g.

Cette préparation s'administre en injections hypodermiques ou intramusculaires, à la dose de 2 à 3 cm^3 tous les trois jours. Les résultats obtenus sont très bons.

Le sous-gallate de bismuth (dermatol) peut être aussi employé en solution huileuse au dixième, à la dose de 1 à 3 cm^3, suivant l'âge du sujet, deux fois par semaine.

Comme nous l'avons vu plus haut, à propos des observations VI et VIII, il ne faudra pas se contenter de faire une ou deux injections de bismuth pour reprendre ensuite l'arsenic. Certains médecins ont essayé cette méthode pour « rompre » une arséno-résistance et, s'ils sont parfois arrivés à des résultats, elle n'est pas à conseiller, car elle fait certainement perdre un temps précieux, décourage le malade, sans parler de la possibilité plus tard de créer une bismutho-résistance secondaire, dont les effets pourront être des plus fâcheux. Certes, nous ne connaissons pas d'observation précise d'arséno et bismutho-résistance. Mais, connaissant l'action des médicaments sur le parasite, nous sommes porté à croire que, par accoutumance au bismuth, une bismutho-résistance acquise peut se greffer sur une arséno-résistance en cours, comme cela existe pour la syphilis. Aussi convient-il, au cours d'une arséno-résistance, d'abandonner complètement l'arsenic et de poursuivre le traitement par le bismuth jusqu'au blanchiment et au-delà.

b) Emploi d'autres médicaments.

Bœnjamin, qui a étudié l'arséno-résistance dans le pian, a essayé, chez deux pianiques qui étaient réfractaires à l'arsenic, le solganal B, qui est une préparation d'or organique, dérivé de l'acide aurothiosalicylique préparé pour la première fois par A. Feldt en 1916. Les résultats de Bœnjamin ont été négatifs, les lésions, dans les deux cas, ayant continué leur évolution. Voici ces deux observations :

Le premier malade (obs. X) reçut en un mois 5 injections intramusculaires de 0,5 cm^3 de solganal B. Les lésions semblèrent s'atténuer un moment, mais au bout de quinze jours elles se montrèrent à nouveau sous le même aspect qu'avant le traitement. Il est à noter qu'à la suite de la troisième injection, le malade a présenté de la température et une éruption rubéoliforme non prurigineuse; les conjonctives étaient injectées et une rhinite est apparue. Les exanthèmes, surtout localisés à la face, au thorax et aux membres inférieurs, disparurent en cinq jours sans desquamation lamelleuse, tandis que la température n'avait duré que deux jours.

Le deuxième malade de Bœnjamin (obs. XI) reçut 3 injections de solganal B, successivement 1/2, 3/4 et 1 cm^3, et disparut après la troisième, sans modification dans son état et sans avoir présenté les troubles constatés chez le premier malade.

Le solganal B, conclut Bœnjamin, n'a eu aucune action dans les deux cas. Certes, l'auteur ne pense pas tirer d'un aussi petit nombre d'observations, des conclusions définitives. Cependant, ayant essayé le solganal B dans trois cas de *Frambœsia* récente et vierge de tout traitement, il eut trois échecs.

Les dérivés mercuraux se sont montrés pratiquement inactifs dans le pian. Cependant, on pourra employer d'autres produits tels que les suivants, qu'on pourra d'ailleurs alterner avec les composés bismuthiques : les injections intraveineuses de sulfate de cuivre (Van Nitsen, 1920; Occhino et Kernkampf, 1933), soit avec le sel ordinaire, soit avec

le sel ammoniacal à une dilution et une quantité variables suivant l'âge du sujet. On pourra employer encore l'iodure de potassium, qui, pendant longtemps, a constitué le seul médicament contre le pian. Le salvarsan cuprique (Van den Branden, 1915), l'émétique joint à l'iodure de potassium, et que l'on peut administrer sous la forme de mixture de Castellani (Castellani et Chalmers).

Le bleu de méthylène intraveineux n'a donné que des résultats inconstants; quant à l'iodo-salyl (Clapier), il n'a donné aucun résultat.

Mais toutes ces méthodes resteront tout de même l'exception, car le bismuth donnera, dans l'immense majorité des cas, des résultats rapides et durables. Cependant, nous insistons sur la nécessité de ne pas s'acharner à continuer l'arsenic, ou à le reprendre par la suite, quand une ou deux injections de bivatol auront amené un début d'affaissement des lésions. Nous devons ajouter qu'une fois le blanchiment obtenu, il faudra continuer longtemps la médication. Celle-ci sera une médication mixte bismuth-salvarsan cuprique ou bismuth-sulfate de cuivre. Plus tard, dans les cures de consolidation, on pourra reprendre les arsenicaux, qu'on devra toujours associer aux bismuthiques.

c) Certains produits peuvent-ils rompre une arséno-résistance ?

Certains corps expérimentalement se sont montrés capables de faire fléchir une arséno-résistance. Ainsi, Citron arrive à la rompre par des injections répétées de thiosulfate de sodium. Les expériences ont été faites sur des souris trypanosées, dont les germes avaient acquis une résistance au salvarsan.

W. Yorke, Murgatroyd et Hawking reprennent cette question et, par des études *in vitro* et *in vivo*, arrivent à des résultats identiques. Certes, des essais semblables n'ont pas été faits en clinique, cependant il semble que, dans certains cas d'arséno-résistance caractérisée, l'on puisse attendre,

après de nouvelles recherches évidemment, un effet heureux de cette tentative.

d) Manœuvres destinées a rendre le terrain allergique.

Ce n'est guère que dans des cas exceptionnels que l'on pourra avoir recours à cette thérapeutique. Et ceci pour deux raisons :

En premier lieu, il sera très rare que la résistance ne cède pas au bismuth ou à un autre médicament signalé ci-dessus. En second lieu, parce que ces manœuvres spéciales ne pourront se faire la plupart du temps, aux colonies, que dans les centres médicaux bien pourvus et sur un petit nombre de malades hospitalisés.

On sait que le pian touche profondément l'individu et que cette maladie entraîne souvent un état précaire de l'organisme, tel que celui-ci se trouve impuissant à tirer parti de la médication à laquelle il est soumis. Il faudra donc modifier le terrain, le rendre allergique, en lui offrant artificiellement le moyen de recouvrer ses défenses naturelles insuffisantes. Diverses méthodes allergisantes ont été préconisées pour rompre un état de résistance : la pyrétothérapie, les médications de choc, l'auto-hémothérapie, etc., mais, parmi ces méthodes, celle qui paraît avoir donné les meilleurs résultats, c'est la protéinothérapie, appliquée depuis déjà plusieurs années dans les syphilis arséno-résistantes.

Protéinodiagnostic et protéinothérapie dans le pian arséno-résistant.

Gougerot et Peyre, pour la syphilis, ont donné en 1927 les bases du protéinodiagnostic, qui reposent sur l'épreuve bien connue de Dujardin-Décamp : l'injection intradermique de protéine (0,2 cm^3 d'hémostyl par exemple). Si l'injection détermine une rougeur de la peau et une papule, l'épreuve est dite positive : le sujet est allergique et il se défend bien.

Si, au contraire, il n'y a pas de réaction, l'épreuve est négative, le sujet est anallergique et il se défend mal. Dans les cas de syphilis arséno-résistantes, on a constaté que cette méthode montrait bien souvent un état anallergique du sujet.

Cette épreuve n'a pas été tentée, croyons-nous, dans les cas de pian résistant à l'arsenic. Cependant, il semble qu'elle doive donner une indication dans les cas où l'on parle d'état précaire de l'organisme, de résistance du terrain, etc. Et nous ne doutons pas qu'une étude semblable serait intéressante à entreprendre pour une maladie comme le pian, qui se montre souvent rebelle au traitement arsenical.

Mais à côté du protéinodiagnostic, Gougerot et Peyre, pour la syphilis toujours, ont établi la protéinothérapie, basée sur la même méthode : le sujet, une fois reconnu anallergique, doit être rendu allergique. Pour cela, on le sensibilise par l'injection d'hémostyl une fois par semaine jusqu'à ce que la réaction devienne positive. (On pourrait aussi injecter toute autre protéine.)

Gougerot a eu de beaux résultats par cette méthode dans des syphilis rebelles à l'arsenic et au bismuth. Il semble logique d'admettre que, dans le pian arséno-résistant, la protéinothérapie aurait des chances d'être tentée avec succès. Et ceci d'autant plus que ces injections de protéine sont absolument inoffensives.

Jusqu'ici, nous n'avons envisagé que la protéinothérapie non spécifique. On a essayé pour la syphilis une méthode semblable, mais avec des protéines spécifiques. Les résultats sont encore incertains. En tout cas, pour le pian, il faut rapprocher de ces recherches, celles de de Baudre, qui, en 1933 et 1934, a établi pour cette maladie une méthode de traitement, sensibilisatrice, par le *Frambœsium*. Les résultats de cette méthode sont encourageants. Cet auteur, avant d'entreprendre tout traitement arsenical, prépare et sensibilise le sujet par l'ingestion de *Frambœsium*, qui est une préparation obtenue par trituration de pianomes à haute dilution. Le sujet prend X à XX gouttes de *Frambœsium*

per os, et, cinq jours après, le traitement arsenical est institué. Il est important d'attendre cinq jours pour que la sensibilisation soit optima.

Différents auteurs ont essayé avec succès cette nouvelle méthode, et un point intéressant à noter c'est qu'après ce traitement l'indice sérologique baisse beaucoup plus vite que dans le traitement purement arsenical. Cette méthode sensibilisatrice s'est montrée spécifique, d'après l'observation de malades chez lesquels une éruption de framboises pianiques était surajoutée à des phénomènes de syphilis secondaire.

Il est incontestable que dans des arséno-résistances en cours, la méthode de de Baudre par le *Framboesium* est nettement indiquée.

Bref, on voit que l'on ne manque pas de procédés pour tenter de rompre une arséno-résistance, mais, en définitive et en pratique, c'est surtout sur le bismuth que l'on devra compter, car presque toujours il donne des résultats remarquables.

II. — *Prophylaxie du pian arséno-résistant et arséno-récidivant.*

La prophylaxie de l'arséno-résistance dans le pian tendra surtout à supprimer les arséno-récidives, qui donnent le plus gros pourcentage de résistances. Et nous émettons l'espoir que le jour où, en plus de l'extension de l'hygiène, l'on pourra éviter presque toutes les rechutes de la maladie, non seulement les arséno-résistances auront presque disparu, mais encore le pian ne sera pas loin d'être définitivement rayé du nombre des maladies endémiques.

Nous avons vu que les rechutes comme les arséno-résistances apparaissaient surtout à la suite de traitements insuffisants et de traitements mal conduits. C'est à ceux-ci et à ceux-là que nous devons d'abord nous adresser pour éviter ces récidives et ces résistances. Il faudra donc un traite-

ment suffisant, c'est-à-dire intensif, régulier et prolongé, et en même temps un traitement bien conduit, c'est-à-dire par médications associées.

Mais nous avons vu aussi que le terrain intervient. Il faudra donc tout faire pour ménager et renforcer les défenses de l'organisme.

Ainsi donc, nous allons considérer successivement ces trois éléments : traitement suffisant; traitement bien conduit; conservation des défenses naturelles de l'organisme.

a) Le traitement sera suffisant.

1° *Tout d'abord il sera intensif.* — En effet, dès que le malade se présentera à nous avec ses lésions, à quelque stade qu'elles appartiennent, nous devrons instituer un traitement à hautes doses d'emblée, pour tâcher de donner du premier coup la dose stérilisante. Les doses immédiatement inférieures à celle-ci sont surtout à craindre, car elles ont de grandes chances d'amener rapidement une résistance manifeste au médicament.

Il faudra appliquer les plus fortes doses non toxiques que peut supporter le malade. « En cela, disent Bonnin, Arétas et Crozafon, la méthode initiale d'Ehrlich par le 606, les techniques du genre Politzer (quantité maxima possible d'arsenicaux administrés d'emblée pendant trois ou quatre jours) sont plus logiques que nos traitements progressifs, qu'on conseillerait plutôt pour créer des résistances. Avec les précautions d'usage, au besoin une injection préalable de 0,15 cg. de novar, comme test d'intolérance arsenicale, on se met relativement à l'abri de celle-ci. » (D'ailleurs, l'intolérance à l'arsenic est rare chez le noir.) Aussi, après une injection de 0,15 cg. de novar, on passera aussitôt (si le poids du sujet le permet) aux doses de 0,60 cg. chez la femme, 0,75 cg. chez l'homme, doses que l'on répétera plusieurs fois jusqu'à un total de 5 à 6 grammes pour un sujet de 60 à 70 kilos.

2° *Le traitement sera régulier.* — Il faut, en effet, traiter

à jours fixes et régulièrement les malades, et ceux-ci devront à l'avance savoir le mode de traitement auquel ils seront soumis. Ce sont des suspensions du traitement qui, bien souvent, ont occasionné des arséno-résistances et des arséno-récidives graves, comme nous l'avons vu. (Obs. XVII et XVII *bis*).

3° *Enfin, le traitement sera prolongé.* — Le pian est une maladie chronique et tout l'organisme est plus ou moins atteint. Nous avons vu que les germes se retranchaient dans des lieux de résistance, où ils s'organisaient pour lutter contre le médicament. Aussi la lutte contre le pian doit-elle être de longue durée : ainsi, après le blanchiment, et une longue cure de guérison, il faudra entreprendre les cures d'entretien, à raison au moins de trois cures la première année et de deux cures, à six mois d'intervalle, les deux années suivantes. Il faut « s'assurer » contre les rechutes de la maladie, et nous croyons pouvoir affirmer que, par cette méthode, on pourra, dans la grande majorité des cas, mettre le malade à l'abri des arséno-récidives, parce que le pian conférant l'immunité, on aura obtenu la suppression totale de l'infection.

b) Le traitement sera bien conduit (*Médications associées*).

Nous pensons, en effet, que d'emblée, la médication doit être mixte : arsénobenzène + bismuth, semble la meilleure association. Les deux médicaments pourront s'injecter simultanément ou, ce qui nous paraît préférable, alternativement, selon la méthode préconisée par M. Léger.

Débuter par une série complète de novarsénobenzol; puis passer aussitôt aux bismuthiques; ensuite, toujours sans arrêt, donner du stovarsol par la bouche et recommencer ces trois séries de médicaments. Dans l'immense majorité des cas, les accidents visibles disparaîtront rapidement au cours de la première cure. Mais il ne faudra pas s'arrêter au blanchiment. Comme le demande M. Léger, il faut poursuivre les germes pendant un temps assez long dans les lieux de résistance où ils se réfugient.

Par la suite, on fera les cures d'entretien, comme nous l'avons dit, mais chacune devra comprendre au moins une série d'arsenicaux et une série de bismuthiques. Le sirop de Gibert ou l'iodure de potassium pourront alors être également employés avec succès.

Par ailleurs, nous ne saurions manquer de signaler la méthode de la « synergie thérapeutique » préconisée par Launoy à propos de la trypanosomose.

Cette méthode n'est pas une simple alternance ou association de deux ou plusieurs médicaments. Elle consiste à injecter au malade, en un seul temps, deux drogues qui, pour chaque produit, sont telles que, introduites séparément dans l'organisme, elles sont notoirement insuffisantes à provoquer la stérilisation, ou même le simple blanchiment du sang circulant. Il se produirait une multiplication des propriétés stérilisantes des deux drogues, une « potentialisation » et non une addition des activités thérapeutiques. Expérimentalement, cette méthode est efficace, et en clinique elle se montre également très active. Ainsi, pour la trypanosomose, Sicé, de Marqueissac, Jeansotte, etc., ont employé dans des infections arséno-résistantes diverses synergies thérapeutiques dont ils n'ont eu qu'à louer les effets.

Pour le pian, de semblables recherches n'ont pas été faites. Mais rien ne dit qu'employés simultanément, le bismuth et l'arsenic ne renforcent pas chacun leur pouvoir tréponémicide par la présence de l'autre. En tout cas, les résultats sont là.... et si l'on ne peut encore parler de synergie dans le cas du pian, les médications mixtes ou associées nous ont toujours donné des résultats bien supérieurs à la médication purement bismuthique ou arsenicale (Voir p. 56 : association arsenic + bismuth).

Il convient donc d'employer dès le début la médication mixte arsenic + bismuth dans tous les cas de pian, bien entendu quand l'approvisionnement du Cercle le permet. Il y a un inconvénient à cette double thérapeutique, mais

il ne constitue pas cependant une contre-indication. En effet, dans ce cas, on ne sait plus la part de succès qui revient à l'un et à l'autre médicament. Or, si cela a une importance en syphilithérapie, à cause de l'institution des cures d'entretien, qui doivent être intenses et très prolongées, dans le pian cette considération n'entre pas en jeu, car le traitement de consolidation se fera toujours par les deux médicaments associés et ne durera qu'un an ou deux.

c) Conservation des défenses naturelles de l'organisme.

Un organisme sain, bien portant, se défend mieux contre le mal qu'un organisme faible, en déséquilibre nutritif, surtout s'il doit lutter à la fois contre plusieurs maladies. Il convient donc, pour lutter efficacement contre le pian, de donner à l'organisme toutes ses chances pour se défendre le mieux possible contre l'infection.

Tout d'abord, il faudra combattre les maladies surajoutées dont ne sont point exempts les pianiques. Aussi, dès qu'un malade porteur de pianomes se présentera à la consultation, on ne devra pas se borner à traiter cette affection, dont le diagnostic à la période éruptive est facile, mais examiner systématiquement les autres appareils et faire les examens nécessaires pour ne pas laisser passer un paludisme, une lèpre, une helminthiase, etc., et instituer aussitôt une thérapeutique adéquate. De même, on devra éviter au pianique les suppurations qui affaiblissent son organisme et le mettent dans un état d'anallergie. Il conviendra donc de fermer la porte aux germes secondaires, par des pansements aseptiques des pianomes, et, si la suppuration ou l'ulcère sont déjà formés, il faudra, par un traitement local approprié, limiter le champ de la maladie.

Un autre point à considérer est l'hygiène générale, et en particulier l'hygiène alimentaire, qui, outre qu'elle diminue les risques de contagion, permet à l'organisme de se mieux défendre contre le mal. Il est banal, en effet, de constater que, dans les contrées où les populations sont relativement riches et bien nourries (pays de cultures, d'élevage, de pêche,

de chasse, etc.), les sujets sont plus robustes et les maladies sont plus rares et moins rebelles que dans les régions pauvres, où les sujets sont faibles, malingres et à tous points de vue moins développés. Le pian, maladie du pauvre, moins que toute autre échappe à cette règle de la nature, et dans les pays riches et instruits la maladie et ses récidives sont moins fréquentes qu'ailleurs. Aussi faut-il étendre les moyens d'hygiène corporelle, alimentaire, sociale, etc., pour permettre aux habitants un développement sans lequel ils ne peuvent avoir ni force ni santé.

Enfin, dans le traitement d'une maladie en cours, il faut surtout ne pas nuire au malade « primum non nocere ». Il convient donc, toujours dans le même ordre d'idées, de ne point fatiguer le sujet par une médication intempestive. D'abord, il faudra hospitaliser chaque fois qu'on le pourra les malades graves. Ensuite, quant au mode de traitement, on aura recours de préférence à la voie parentérale, qui, à côté de quelques inconvénients, présente sur la voie digestive de sérieux avantages, ne serait-ce, comme le dit Montel, que parce qu'elle donne moins d'intoxications et surtout parce qu'elle ménage le tube digestif et le foie des malades, organes dont les fonctions de défense contre la maladie sont considérables et qui, en pays tropicaux, sont toujours plus ou moins surmenés et insuffisants.

III. — *Conditions de la réalisation pratique de ces méthodes thérapeutiques et prophylactiques.*

Nous avons vu l'importance qu'il y a à poursuivre un traitement bien au-delà du blanchiment. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Mais devant les difficultés rencontrées pour la réalisation pratique de cette thérapeutique, on peut se demander si, en attendant de pouvoir stériliser tous les malades, on ne devait pas s'attacher à blanchir le plus grand nombre d'entre eux. Castron pense que, dans l'état actuel des choses, « l'idéal serait de ne laisser réapparaître dans les

villages aucun cas nouveau ou ancien qui ne puisse immédiatement être traité et isolé jusqu'à blanchiment ». Cette question soulève pour le pian les mêmes graves problèmes que pour la syphilis, et en particulier la question du contrôle sérologique du traitement dans le pian.

La sérologie dans le pian.

Marcel Léger, dans deux communications à la Société de pathologie exotique en 1931, qui ont soulevé d'importantes controverses, a envisagé la grave question du danger des arsénobenzènes aux colonies, et estime que le traitement de la syphilis doit toujours être basé sur un contrôle sérologique précis, jusqu'à ce qu'on ait la preuve que l'infection est bien éteinte. Cet auteur s'attache surtout à la syphilis, mais, d'après ce que nous avons vu au cours de notre travail, le pian ne saurait aucunement rester en dehors du débat. D'ailleurs, M. Léger dit : « Dans ces deux maladies se produisent des manifestations cutanées et muqueuses à extension parfois rapide et démesurée : les arsénos les font disparaître, les blanchissent, selon l'expression consacrée. Mais il faut s'inquiéter de l'action du médicament sur les localisations profondes qui coexistent avec les accidents tégumentaires : la syphilis et le pian ne sont pas des maladies de la peau, ce sont des maladies générales. »

Or, nous avons vu en détail les dangers des arséno-récidives et des arséno-résistances et nous sommes absolument d'accord avec cet auteur pour dire que « le traitement logique est le traitement continu, sans arrêt, jusqu'à ce qu'on ait toutes chances d'avoir détruit l'ultime tréponème infectant ».

Avec M. Léger, nous pensons, et notre thèse le montre suffisamment, que « le blanchiment est indéfendable », « qu'il faut renoncer à cette pratique », car on a la quasi-certitude que les accidents reparaîtront dans quelques mois. Nous disons même, à l'appui des craintes de M. Léger, que, bien souvent, la récidive sera résistante, qu'elle sera tout aussi

contagieuse que la maladie initiale et même qu'elle pourra transmettre des tréponèmes porteurs d'un certain degré de résistance. Il faut donc un critère de guérison. Nous allons voir que la sérologie, utile en syphilithérapie, n'est pas encore une méthode efficace de contrôle du traitement dans le pian. Aussi, si l'on accepte pour le pian les traitements standard, dans la brousse il faut que ceux-ci soient intenses, prolongés, et comprennent à la fois les arsenicaux et le bismuth. Comme l'a dit Rigollet, « il faut éviter d'obtenir la guérison clinique des accidents apparents par des traitements qui nuisent au malade » et, par cette méthode intensive, nous pensons pouvoir promettre aux malades une guérison sûre et définitive. Nous devons la pratiquer quelles que soient les difficultés, et en cela nous pensons que « l'idéal » de Cartron, le blanchiment systématique, n'est qu'un idéal bien relatif et provisoire.

Où en est la question du contrôle de l'efficacité du traitement par la sérologie dans le pian ?

Il est généralement admis aujourd'hui que les diverses réactions dérivées du Wassermann et la séro-réaction au péréthynol, de Vernes, donnent dans le pian des résultats aussi sûrs que dans la syphilis. Mais, aux colonies, on est grandement gêné dans l'interprétation d'un indice floculométrique, à cause de la coexistence fréquente du pian et d'autres maladies, en particulier de la syphilis. Cette coexistence a été souvent à l'origine d'erreurs. Cependant, Le Scouézec, qui n'a étudié les réactions sérologiques que sur des pianiques à la période d'éruption framboisiforme, chez des sujets ne présentant aucun signe de syphilis, insiste sur le parallélisme parfait du tracé sérologique et de l'allure de la maladie avant, pendant et après le traitement.

« A Madagascar, écrit Rakotomihamina dans sa thèse, la vulgarisation de la méthode de Vernes au péréthynol a été intense ». En effet, on a créé des services syphilimétriques à Tananarive, Tamatave, Majunga, Fianarantsoa, Diégo-Suarez, et tout récemment à Nossi-Bé et à Fort-Dauphin. Les

pianiques en ont largement bénéficié, du moins ceux qui habitaient à proximité de ces villes, et Rakotomihamina donne une technique de contrôle de traitement du pian par la sérologie qui mérite d'être signalée.

D'autres auteurs se sont occupés de cette question : Gaignaire, Grima, Terreau, Cartron, etc. Ils estiment que la stérilisation sérologique (Vernes péréthynol = 0) ne survient que longtemps après la guérison des signes cliniques. Peut-être est-ce là un indice que la guérison n'est pas encore obtenue et qu'il faut continuer le traitement ?

Mais, pour qu'on puisse attacher à cette épreuve une valeur réelle, il faudrait un test précis de différenciation du pian et de la syphilis.

Da Silva Araujo (1928) pensait retirer de l'examen du liquide céphalo-rachidien des renseignements intéressants, car, pathologique chez le syphilitique, il devait être, à priori, normal chez le sujet atteint de pian.

Le Scouézec et Nguyen van Tung ont porté leurs recherches de ce côté. Leurs résultats détaillés se trouvent dans des publications mentionnées dans notre bibliographie. Malheureusement ces résultats restent encore improbants. Ni les réactions méningées, ni l'albuminose, ni la leucocytose du liquide céphalo-rachidien, ne donnent des résultats constants, et le liquide pathologique ne peut servir à écarter la syphilis. Par ailleurs, des recherches ont été effectuées dans le sang, où l'on a étudié le cholestérol, la sédimentation, etc., mais, ici encore, rien de précis n'a été obtenu.

Bref, le contrôle sérologique du traitement du pian et surtout les procédés scientifiques de diagnostic différentiel entre pian et syphilis sont encore incertains. Mais nous espérons qu'un jour ils pourront nous fournir un élément utile au traitement du pian et à la prophylaxie des arséno-récidives. Aussi leur recherche doit-elle être encouragée et même généralisée. En attendant, il convient d'établir le traitement et la prophylaxie du pian arséno-résistant et arséno-récidivant selon les directives que nous avons étudiées plus haut.

Mais pratiquement, pour réaliser une telle campagne, on devra s'adresser à deux éléments :

— d'une part l'éducation des masses indigènes;

— d'autre part l'extension de nos moyens de dépistage et de traitement en brousse.

a) Education de l'indigène.

C'est peut-être le point le plus important à considérer. Nous avons vu combien la négligence de l'indigène pouvait avoir d'effets néfastes. Aussi nos efforts de médecins et de colonisateurs devront tendre vers le but suivant : apprendre à l'indigène que le pian est une maladie grave et que, pour s'en débarrasser, outre les précautions indispensables d'hygiène, il faut un traitement long et consciencieux. On lui dira, ce qu'il sait d'ailleurs, mais dont il ne tire pas de conclusions pratiques, que le pian défigure, qu'il peut engendrer des troubles graves, mais que, s'il se laisse bien traiter, il guérira sûrement et pour toujours. On lui apprendra à ne pas perdre sa fiche et à l'apporter à chaque consultation.

Bien entendu, cette propagande ne pourra se faire qu'avec l'appui des autorités civiles et des chefs indigènes, mais ceux-ci comme celles-là ne nous refuseront jamais leur concours.

Comment faire entrer dans l'esprit d'un pauvre primitif que blanchiment n'est pas guérison ? Il faut que chacun, dans sa sphère d'action, s'efforce de répandre et de faire comprendre cette notion capitale. Tous les moyens seront bons : tracts, affiches, cinéma, conférences dans les écoles, propagande orale, en donnant des exemples concrets qui frapperont l'imagination de l'indigène, etc. Ainsi on arrivera à ce résultat, par exemple, qu'un malade revenant du dispensaire avec un flacon d'iodure de potassium pour sa cure d'entretien, gardera précieusement le médicament, pour le prendre selon les indications précises du médecin, alors que, peut-être, sans cette campagne sociale, le même indi-

gène se serait empressé, en arrivant dans son village, de jeter le contenu de la fiole et d'aller chercher un acheteur pour celle-ci ! ! !

Il est évident que cette œuvre de prophylaxie sociale en faveur de l'intensité et de la continuité du traitement doit être menée parallèlement au développement de l'hygiène personnelle et collective. Le pian est une de ces maladies où le traitement et la prophylaxie sont étroitement liés. Aussi, par les mêmes tracts, les mêmes affiches, etc., on devra apprendre à l'indigène à se soumettre aux règles les plus élémentaires de l'hygiène : utiliser le savon, panser les petites plaies ou excoriations, augmenter la propreté de la case, supprimer le taudis, répandre l'habitude du vêtement, débroussailler les sentiers, lutter contre les mouches, etc., dont l'étude fait partie de la prophylaxie proprement dite du pian et que nous ne pouvons entreprendre ici en détail.

Il faut, par ces démarches, faire venir le malade au médecin européen, à espaces réguliers, à jours fixes, pendant longtemps, de façon que son traitement réponde aux conditions que nous avons étudiées. Touzin, à son retour du Togo, nous disait qu'il convenait de faire coïncider les consultations au dispensaire et dans les villages avec certains rassemblements de la population, par exemple les jours de marché (tous les cinq à six jours environ). Il faut user de tous les moyens pour que l'indigène suive régulièrement son traitement, et ce petit détail rapporté par un médecin qui a soigné de très nombreux pianiques nous paraissait intéressant à signaler.

Mais ce résultat est loin encore d'être obtenu ! Il s'agit là d'une œuvre de patience et de persuasion qui ne pourra donner son plein rendement que dans de nombreuses années, surtout chez certains peuples, particulièrement arriérés, de l'Afrique Noire. Nous ne croyons pas pourtant que ce soit là une pure utopie, car la civilisation a déjà montré en maintes colonies qu'elle était capable de réaliser des prodiges.

Mais il faut agir vite, et il convient d'associer à cette méthode à effets lointains, une méthode active, car, en attendant que le malade vienne nous trouver, il faut que nous-mêmes allions au-devant de lui. Aussi nous devons augmenter et intensifier nos moyens de dépistage et de traitement.

b) Intensification des moyens d'investigation.

Il est évident que, pour que la lutte contre le pian soit vraiment complète et efficace, pour que les rechutes soient réduites à un minimum, il faut s'adresser non à quelques malades, mais à l'endémie pianique. Comme le dit Cartron, « l'action médicale ne doit pas se borner à une politique de chef-lieu. Un jour viendra peut-être où toutes les subdivisions seront dotées de médecins européens ou indigènes, d'aides de santé, d'instituts prophylactiques, où les malades trouveront à proximité d'eux tous les soins nécessaires ».

Mais, pour le moment, il convient d'entreprendre une vaste campagne offensive avec les moyens dont nous disposons, comme on l'a fait pour la maladie du sommeil. Bien entendu, cette lutte aura des effets plus rapides et sera moins onéreuse que celle contre la trypanosomose. Pour cela, il faut augmenter le nombre et le rendement des équipes mobiles spécialisés. Celles-ci, dirigées par un médecin et comprenant plusieurs infirmiers expérimentés et intelligents, ont déjà rendu des services considérables dans le dépistage des pianiques. Elles auront pour mission de veiller à ce que les traitements soient effectués comme il convient. Chacune établira l'itinéraire et l'horaire de sa tournée dans la circonscription, se trouvera dans les villages, à jours déterminés à l'avance, pour y soigner les malades et entretenir les guérisons. De plus, en même temps qu'elles feront des relevés démographiques précis, elles veilleront au développement de l'hygiène individuelle et collective, condition indispensable à l'efficacité du traitement, comme nous l'avons dit.

A côté des équipes mobiles, il faudra augmenter le nombre

des dispensaires et instituts prophylactiques où les malades pourront être hospitalisés s'il est nécessaire et suivis sous le contrôle de la sérologie, car, bien que non encore précise, cette méthode mérite grandement d'être généralisée. A ce sujet, la création de laboratoires de brousse nous semble une nécessité pour la syphilis et la trypanomose, comme pour le pian.

Enfin, cette campagne contre les arséno-récidives, pour être complète, devra encore comporter un programme économique important : assainissement de certaines contrées, défrichements, développement des cultures et de l'élevage, intensification des réseaux routiers, etc., de façon à améliorer les conditions de vie de l'indigène. Mais ces problèmes dépassent le cadre de notre sujet et nous ne faisons que les énoncer.

Sachons qu'avec toutes ces mesures, éducation et hygiène de l'indigène, en ayant constamment en vue pour les redouter les arséno-récidives et des arséno-résistances, on rendra le pian beaucoup moins grave et beaucoup moins fréquent; nous osons même penser qu'on ne sera pas loin alors de voir disparaître la maladie du groupe des maladies endémiques.

Nous concevons facilement, connaissant les arséno-résistances et les arséno-récidives dans la syphilis, combien celles-ci, en pays tropicaux, pourront également bénéficier de ces mesures.

Il est à peine besoin de dire que cette campagne de longue haleine demandera de grands et nombreux sacrifices d'énergie et d'argent. Mais, au sujet de ce dernier point, pour terminer, mettons en relief deux phrases d'une grande portée économique et sociale, qui montrent bien la nécessité d'entreprendre une grande lutte contre le pian; la première est de Botreau-Roussel, la deuxième est de Calmette :

« Blanchir les lésions n'est pas guérir le pian, et trop souvent les médecins qui ont écrit sur cette question l'ont oublié : les lésions osseuses continuent à évoluer; les lésions cutanées, si elles disparaissent rapidement, reparaissent fré-

quemment au bout de quelques mois, quand ce n'est pas au bout de quelques semaines; enfin, dans un grand nombre de cas, elles restent désormais réfractaires à tous les arsenicaux. Quand on sait le prix de ces médicaments, on conviendra que c'est acheter bien cher un piètre succès. »

« Les dépenses faites pour la sauvegarde de la santé publique sont les seules productives de richesses, puisqu'elles protègent le capital humain; si elles grèvent momentanément le budget, elles constituent en réalité le plus fructueux des placements d'épargne. »

CONCLUSIONS GENERALES [1]

L'arséno-résistance est la résistance de la maladie aux arsenicaux habituellement et rapidement actifs, aux mêmes doses et dans des conditions d'administration identiques. Elle peut revêtir plusieurs degrés : arséno-rétivité, arséno-résistance caractérisée, arséno-activation, dont nous avons donné des exemples dans le pian.

La pathogénie de ce phénomène est complexe et encore mal déterminée. Trois facteurs doivent intervenir : le médicament, le germe, le terrain.

Comme le dit Sice, « l'arséno-résistance est une adaptation du parasite artificiellement obtenue par l'entremise de doses médicamenteuses minimes et répétées, qui désarment le terrain en même temps qu'elles prémunissent le germe contre l'action ultérieure, non pas seulement du composé expérimenté, mais aussi du groupe chimique auquel il se rattache ».

Le cas le plus fréquent est celui où un traitement insuffisant n'a amené qu'une disparition des accidents visibles; une rechute est apparue (arséno-récidive), et celle-ci, à la reprise du traitement, s'est montrée nettement réfractaire à l'arsenic.

Ces arséno-récidives sont très fréquentes dans le pian, car l'indigène, par son naturel insouciant, ne demande au traitement que le blanchiment des lésions, et celui-ci même n'est pas toujours attendu.

(1) Voir aussi les conclusions des chapitres I et II, p. 42 et 81.

La résistance se transmet par les germes à travers les hôtes successifs (Launoy, Yorke). Ainsi, comme il existe des syphilis conjugales arséno-résistantes, il existe le pian familial arséno-résistant, dont nous avons publié trois observations. Celui-ci mérite de retenir l'attention des médecins, car si les races de tréponèmes résistants se multiplient, la lutte antipianique risque de devenir très difficile.

La lutte contre une arséno-résistance se fera par l'abandon de l'arsenic au profit du bismuth, et dans presque tous les cas la guérison sera rapide. D'autres produits peuvent être employés, de même les méthodes allergisantes (protéinothérapie, méthode sensibilisatrice par le *Framboesium*), car le pian touche profondément l'individu et, souvent, détermine en lui un état d'anallergie.

La prophylaxie de l'arséno-résistance se confond avec celle des arséno-récidives : traitements intensifs, réguliers, prolongés; médications d'emblée associées; augmentation des défenses naturelles de l'organisme (hygiène, alimentation).

Ces mesures ne seront applicables qu'à deux conditions : éducation de l'indigène pour l'inciter à suivre et poursuivre sérieusement son traitement, et intensification des moyens d'investigation : équipes mobiles spécialisées, dispensaires, instituts prophylactiques, laboratoires de brousse, etc.

Après de nouvelles recherches, la sérologie deviendra peut-être, dans le pian, un moyen de contrôle du traitement, surtout en ce qui concerne les rechutes.

La lutte contre l'endémie pianique ne sera vraiment complète et efficace que si, aux mesures d'hygiène individuelle et collective, on ajoute la prévention des arséno-résistances et des arséno-récidives.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
BONNIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 6 décembre 1937.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Alston. — The curative effect of salvarsan (606) in cases of framboesia. *Brit. Med. Journ.*, 18 févr. 1911.

Araujo (Oscar da Silva). — Le pian au Brésil : étiologie, séméiologie et traitement. *Bull. Soc. path. exot.*, mai 1928, p. 387.

Arnautd, Fornara, Vigoni et Von Hoof. — Syphilis et pian seraient-ils une même affection ? *Bruxelles médical*, avril 1931, vol. II.

Baermann. — Die spezifischen Veränderungen der Haut der Hände und Füsze bei Frambösie mit einigen allgemeinen Bemerkungen zur Frambösie und ihren Späterscheinungen. *Beih. Arch. f. Schiff. und Trop. Hyg.*, 1911.

— Salvarsanbehandlung der Malaria, Framboesie und der Tropenkrankheiten. *Handbuch der Salvarsantherapie Kolle und Zieler*, 1925.

Baermann et Halberstadter. — Experimentelle Versuche über framb. tropica in Assam. Gen. Tijdschrift. V. N. I., 1906.

Bais (W. J.). — Bisuprol (bismuth préparation) in tropical framboesia. *Arch. f. Schiff. u. Trop. Hyg.*, 38, mars 1934, p. 118-124.

Bajon. — Mémoires pour servir à l'histoire de la Guyane et de Cayenne, 1777.

Barlowatz. — Sur le traitement du pian. *Bull. Soc. path. exot.*, 1928, p. 743.

— L'arséno-résistance dans la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. path. exot.*, mars 1930, n° 3, p. 291.

— La trypanosomiase arséno-résistante est-elle transmissible d'homme à homme ? *Bull. Soc. path. exot.*, mai 1930, n° 5, p. 499.

— Evolution, pronostic et classification de la trypanosomiase humaine. *Ann. trop. med. and parasit.*, mars 1934.

Barthélemy (R.). — Données expérimentales de l'arséno-résistance. *Journ. méd. franç.*, n° 9, août 1931.

Bastion. — Etude sur l'aboukhoué. *Arch. méd., nav.* 1881, t. XXXVI.

Baudre (de). — Le pian. *L'homéopathie française*, 1933, n^{os} 6 et 7, et 1934, n° 6.

Bédier et Trinh van Dam. — Traitement du pian par le salicylate de bismuth. *Bull. Soc. path. exot.*, 1927, n° 1.

Bergen. — Ueber das Ergebnis der Behandlung der Framb. tropica (Yaws) mit Salvarsan im Lazarett in Paramaribo. *Arch. f. Schiff. u. Trop. Hyg.*, 1915.

Besredka. — Immunité vis-à-vis des composés arsenicaux. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899, p. 49, 209, 465.

Beurnier et Clapier. — Notes sur quelques méthodes actuelles de traitement du Pian. *Bull. Soc. path. exot.*, janv. 1924.

— Traitement du pian par le 189 Fourneau administré par voie buccale. *Bull. Soc. path. exot.*, p. 528, 1922.

Boenjamin (R.). — Solganal B. (gold préparation) in cases of framboesia tropica resistant to arsphenamine. *Geneesk. tijdsch. v. Nederl. Ind.* 74, janv. 1934, p. 116.

Boisseau. — Traitement du pian par l'acétylarsan. *Bull. Soc. path. exot.*, 1926, p. 416.

Bonnet (M.-J.). — Sur la fréquence actuelle des syphilis arséno-résistantes. *Lyon médical*, 4 sept. 1927.

Bonnet et Petiteau. — Contribution à l'étude de la protéinothérapie dans les maladies vénériennes. *Lyon médical*, 1925.

Bonnin (H.). — Cours de médecine coloniale de l'Université de Bordeaux.

Bonnin, Aretas et Crozafon. — La résistance médicamenteuse des trypanosomoses éclaire-t-elle la résistance en syphilithérapie ? *Gaz. méd. de France*, 15 sept. 1937.

Born. — Beiträge zur Salvarsanthérapie arztl. Vierteljahresberichte. *Arch. f. Schiff. u. Trop. Hyg.*, 1912.

Botreau-Roussel. — Pian et goundou. *Traité de pathologie médicale et thérapeutique appliquée*, de Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix, t. XV, p. 577, 1921.

Botreau-Roussel. — Ostéites pianiques, « goundou ». Collection de la Soc. path. exot., 1925, Masson, édit.

— Ostéites hypertrophiantes d'origine pianique. Grandes endémies tropicales, 1933, p. 9.

— Le pian. *Journ. de chir.*, t. L, n° 2, août 1937.

— Discussion de la communication de Marcel Léger sur le traitement de la syphilis aux colonies par les arsénobenzènes. *Bull. Soc. path. exot.*, 1931, p. 439.

Bouche. — Le traitement de la syphilis par l'acétylarsan. Thèse Lyon, 1923.

Bouffard. — Traitement du pian par le stovarsol. *Bull. Soc. path. exot.*, avril 1925, p. 437.

— Traitement du pian par le stovarsol. *Bull. Soc. path. exot.*, 9 nov. 1927, p. 841.

Branden (Van den). — L'emploi du stovarsol dans le traitement des affections pianiques. *Arch. Soc. belge de méd. trop.*, 1926.

— Le sel sodique du salvarsan cuprique dans le traitement de la trypanosomiase, du pian et de la syphilis. *Bull. Soc. path. exot.*, oct. 1915.

Brochard. — Le salvarsan en lavement pour le traitement du pian. *Bull. Soc. path. exot.*, 1913, t. VI.

— Essai de suppression du pian et des impotences fonctionnelles d'origine syphilitique dans les collectivités indigènes. *Bull. Soc. path. exot.*, 1927, n° 3.

Broden et Rodhain. — Action de l'antimoine dans le pian et dans la syphilis. *Arch. f. Schiff. u. Trop. Hyg.*, 1902.

Broertjes. — Eenige aanteekeningen over het gebruik van Salvarsan en Neosalvarsan bij framboesia tropica.

Brumpt. — Précis de parasitologie. Ed. 1936, t. I, Masson, édit.

Brunelli. — 914 et système réticulo-endothélial. *Sperim. Arch. di Biol.*, LXXXIV, p. 25.

Bülow (T. von). — Le contrôle du pian au Costa-Rica. *Bull. Soc. path. exot.*, 1928, p. 667.

— Un cas de surinfection dans le pian. *Bull. Soc. path. exot.*, 1932, p. 869.

Burke Gaffney (H. J. O.). — Clinical value of combined Kahn and Wassermann Tests in tropics. *J. Hyg.*, 31, 215-224, avril 1931.

Butler. — Diagnosis and treatment of Yaws. *Trop. deseas Bull.*, oct. 1932, n° 10.

Carman (J. A.). — Treatment of yaws, with Bismuth; Series of cases controlled by serological tests. *Kenya and East African M. J.*, V, 186, sept. 1928, et 219, oct. 1928.

Cartron. — Le pian et sa répartition dans les colonies françaises. *Bull. of. intern. d'Hyg. publ.*, n° 3, mars 1937.

Castellani. — Is Yaws Syphilis ? *Journ. Of. trop. med.*, 1906.

— Experimental investigations on frambœsia tropica. *Journ. Of. hyg.*, 1907.

— Note on the internal treatment of Yaws. *Journ. Of. trop. med. and hyg.*, 1915.

Castellani et Chalmers. — Manuel of tropical medicine. 1910, Londres.

Charlouis. — On Polypapilloma tropic. *New. Syd. Soc. Sel. Essays*, 1897.

Chesterman. — Melanoma following, Crab-Yaws. *Lancet*, janv. 1931.

Chesterman et Todd. — Clinical studies with organic arsenic derivatives in human trypanosomiasis and yaws. *Transact. of the Royal Soc. of trop. Med. and Hyg.*, 1927-1928.

Cicchitto. — Reinfection and superinfection in tropical frambœsia-Cases. *Giorn. Ital. di clin. trop.*, 1-16, 20 janv. 1937.

Clapier. — Iodo-Salyl dans la trypanosomiase et dans le pian. *Bull. Soc. path. exot.*, avril 1920.

Cockin (R. P.). — Report on the treatment of 22 cases of Yaws by salvarsan injections. *Journ. trop. med.*, Londres, 1912, XV, p. 277.

Connel. — The origin and development of bismuth therapy in Yaws. *Kenya East african med. Journ.*, janv. 1932, vol. 8, p. 270.

Coutinho. — Le traitement du pian par le tartrate de vanadium et le sodium. *Ann. Paulist. Medic. e Cirurg.*, XXVIII, déc. 1934, p. 555.

Crozafon (Ch.). — L'arséno-résistance des trypanosomoses humaines. Thèse Bordeaux, 1936.

Danet et Beurnier. — Note sur le traitement du pian par les sels de bismuth. *Bull. Soc. path. exot.*, 1924, XVII, n° 6.

Danysz (J.). — Propriétés physico-chimiques des produits du groupe des arséno-benzènes. Leur transformation dans l'organisme. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1917, p. 114 et 483.

Davis. — Familial Yaws. *Journ. Of. Cutan. dis.*, 1916.

Douris. — Toxicologie moderne.

Dubois (A.). — A propos de l'action « antimutative » du Bayer 205. *Ann. Soc. belge de méd. trop.*, juin 1931, n° 2, p. 131.

— Expériences préliminaires sur l'action trypanocide de diverses substances antimoniales nouvelles. *Ann. Soc. belge de méd. trop.*, 1931, n° 3, p. 275.

Dubreuil. — Le pian. *Journ. de méd. de Bordeaux*, t. XXXII, 1902, p. 72, 85, 101.

— A propos des médicamento-résistances. *Journ. de méd. de Bordeaux*, oct. 1931.

Duke (H.). — Expériences sur la transmission cyclique par *Glossina palpalis* de souches arséno-résistantes de trypanosomes polymorphes. *Inter. Report. League of Nations Internat. Committee on Human trypanos.* 24, Genève, C, II, 536, 1927.

— Les trypanosomes de l'homme : leur résistance aux réactifs arsenicaux. *Lancet*, Londres, 2 sept 1933, p. 553.

Ehrlich (P.). — Chimiothérapie. Etude sur les trypanosomes. *Klin. Wochenschr.*, 25 mars 1907.

— Etude de chimiothérapie. *Zent. für Bakt. ref.*, 50, Beihft. 94, 1911.

Ehrlich et Hata. — Chimiothérapie des spirilloses, 1911.

Escomel. — Le premier cas de pian observé au Pérou. *Bull. Soc. path. exot.*, 1913.

Fallas et von Bülow. — Le pian à Costa-Rica. *Bull. Soc. path. exot.*, juin 1925.

Feld (A.) et Schott (A.). — Le rôle du système réticulo-endothélial en chimiothérapie. *Zeit. für Hyg. und infektionskr.*, n° 2, 1927.

Fischl (Viktor et Lili). — Résistance aux médicaments, sensibilité et action combinée. *Zeit. f. Immun. und Exper. Therap.*, 18 sept. 1934, vol. 83, n° 3, p. 324; *Trop. Dis. Bull.*, mai 1935, vol. 32, p. 358.

— Résistance à l'arsenic. *Zeit für Immun. und Exper. therap.*, 18 sept. 1934, p. 83, 324-335.

Fournier. — Deux observations d'arséno-résistance. *Marseille médical*, 5 janv. 1929.

Garcia (O.). — The relation of the Wassermann and the Kahn reactions with regard to treponema antigen. *Phil. Journ. of sc.*, sept. 1929, t. XL.

— Serologie reciprocity between Yaws and Syphilis. *Phil. Journ. of sc.*, juin 1930.

— Cerebrospinal fluid in Philippine monkeys inoculated with yaws, syphilis or both. *Phil. Journ. of sc.*, 50, 199-203, févr. 1933.

— Duration of reactions, in monkeys. *Phil. Journ. of sc.*, 51, 409-424, août 1933.

Garcia et Guttierez. — Sodium and potassium tartrobismuthate in treatment of yaws. *Rev. filipina de med. y farm.*, 18, 50, 53, mars 1927.

Girling. — Treatment of Yaws and their sequelae by salvarsan. *Journ. of trop. med. and hyg.*, 1914.

Gislen. — Le pian. *Arch. med. belges*, 1925.

Golovine. — Etude comparative de l'arsenic et de l'iodure de potassium dans le traitement du pian. *Presse médicale*, 42, 13 juin 1934.

Goodman. — Framboesia tropica (Yaws). *Arch. of derm. and syph.*, 1920.

Goodpasture et de Léon. — The effect of treatment on the W. R. in Yaws. *Phil. Journ. of sc.*, 1923.

Gotay, Mandry et Payne. — Intensive method of control applied to yaws. Preliminary report. *Puerto Rico J. Pub. Health trop. Med.*, 11, p. 91-101, sept. 1935.

Gougerot. — La dermatologie.

— La doctrine de la surveillance méthodique des traitements de consolidation.

— Quelques notions de pratique sur les arséno-résistants et arséno-récidivants et leurs dangers. *Journ. des prat.*, n° 37, sept. 1930, p. 593.

— Leçons cliniques de la Faculté à l'Hôpital Saint-Louis.

— Syphilis demi-arséno-résistantes. Utilité des associations et alternances médicamenteuses. *Bull. gén. de thérap.*, 1924, p. 49.

Gougerot et Cohen. — Syphilis d'abord arsénosensible, puis devenant arséno-récidivante et arséno-résistante dans la première cure avec réaction de résistance. *Paris médical*, 5 mars 1932.

Gougerot et Fernet. — Syphilis arséno-résistante et arséno-récidivante avec exacerbation de l'éruption à chaque injection. Réaction de résistance. *Ann. des mal. vén.*, juill. 1924, p. 502.

— Syphilis primaires retardées. Echec des traitements prophylactiques trop courts, moyens d'y remédier. *Journ. des prat.*, 1923, p. 850.

Gougerot et Peyre. — Protéïnopronostic et protéïnothérapie de la syphilis. *Monde médical*, 1er févr. 1928.

Greggio (Rd P.). — Le novarsénobenzol et quelques affections au Congo belge. *Bull. Soc. path. exot.*, 1917.

Grothusen. — Salvarsan bei Tropen Krankheiten nebst Bemerkungen über einige trop. Haut-Krankheiten. *Arch f. Schiff. u. Trop. Hyg.*, 1914.

Guerrero, Donigo et Arguelles. — Further observations on the treatment of Yaws with Castellani's mixture. *Phil. Journ. of sc.*, 1918.

Guerrero, Fernandez et Rosal. — On the treatment of Yaws by sodium-potassium-tartro-bismuthate. *Trans. of the Congress : F. E. A. O. T. M.*, 1923.

Gutierrez. — Yaws, its manifestations and treatment by neo-arsphenamine. *Arch. of derm. and syph.*, 1922.

Harper. — Treatment of Yaws by intravenous and intramuscular injections of salvarsan and neosalvarsan. *Lancet*, Londres, 1914.

Hassko (A.). — Mode d'action des médicaments en chimiothérapie. *Zeit. für Hyg. und Infektionskr.*, févr. 1935, vol. 116, n° 6, p. 660 et 669; *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 706.

Heinemann. — Framboesia résistant to salvarsan (arsphenamine) treatment; 2 cases. *Arch. f. derm. und syph.*, 1928, p. 577-582.

Hermans (E. H.). — Framboesia tropica. *Acta Leidensia*, vol. VI, 1931.

Hoffmann. — Yaws therapy. *Actas dermo-sif.*, 25, oct. 1932.

— Le pian expérimental. *Bull. Soc. franç. dermat. et syph.*, 43, p. 1200-1202, juin 1936.

Hudelo et Rabut. — Sérologie comparée des récidives secondaires chez les syphilitiques traités. *Soc. derm.*, 10 avril 1924, p. 214.

Huntsinger. — Experiments with yaws sera and the kahn precipitation test. *U. S. Nav. Med. Bull.*, 1927.

Jamot. — Discussion à propos de la communication de Marcel Léger sur l'emploi des arsénobenzènes aux colonies. *Bull. Soc. path. exot.*, 1931, p. 404.

Jancsó (Von N. et H.). — Mécanisme de l'arséno-résistance des protozoaires. *Zentr. für Bakt. abt.*, 1, 30 mars 1932, p. 124.

— Le rôle des défenses naturelles dans l'apparition des trypanosomiases résistantes : une méthode pour exclure l'action des défenses naturelles de l'action chimiothérapique. *Ann. of trop. and paras.*, 19 oct. 1934, vol. 28, n° 3, p. 419.

Jancsó (Von N. et H. . — Médications chimiothérapiques et propriétés opsoniques. *Zeit. für Immun.und Experim. Thérap.*, 29 avril 1935, vol. 84, n° 556, p. 471; *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 702.

— Le rôle des défenses naturelles dans l'apparition de la résistance des T. aux médicaments : obtention rapide d'une souche de T. brucei résistante à la germanine chez les animaux dont on a paralysé les défenses naturelles. *Ann. Trop. Méd. und Paras.*, 25 avril 1935, vol. 29, n° 1, p. 95; *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 703.

— Production rapide des souches résistantes après élimination des défenses naturelles. *Zeit. für Immun. und experim. therap.*, 29 mai 1935, vol. 85, n° 12, p. 81; *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 704.

Jaggard (L. F.). — Néosalvarsan in Yaws. *South Med. et Surg. Charlotte*, 1922, t. LXXXIV, p. 72.

Joyeux et Sicé. — Précis de médecine coloniale, 1937. Masson, édit.

Junge (W.). — Bismuth therapy. *Fortschr. d. Therap.*, 10, 33-40, janv. 1934.

Jungeblut (G. W.). — De l'action du système réticulo-endothélial dans le pouvoir chimiothérapique. *Zeit. und. Hyg. und infektion*, 1927, n° 2.

Kakishita. — Inoculation experiments on rabbits and guinea-pigs. *Zentralblatt. f. Bak.* (abt. 1), 119, p. 212, déc. 1930.

Kasuyama. — Viability of Treponema pertenue outside of body and its significance in transmission of yaws. *Phil. Journ. of sc.*, 35, 393-349, mars 1928.

Kerneis, Montfort et Heckenroth. — Quelques remarques sur le pian au Congo français. Emploi du 606. *Bull. Soc. path. exot.*, avril 1913.

Kumm et Turner. — La transmission du pian de l'homme au singe par un insecte vecteur *Hippelates pallipes* Loew. *Ann. Journ. of trop. med.*, XVI, mai 1936, p. 245.

Kuyer. — Neo-salvarsanintoxicaties. *Gen. Tijdschr. V. N. I.*, 1924.

Lacassagne (J.) et Lebeuf (F.). — Comment expliquer l'arsénorésistance (dans la syphilis). *Journ. méd. franç.*, août 1931, p. 272.

Launoy (L.). — Etat des recherches sur les synergies chimiques trypanocides. Nouveaux faits relatifs à l'étude de leur mécanisme. *C. R. Soc. de biol.*, 1932, t. 111, p. 437.

— Documents statistiques pour servir à l'étude du mécanisme des actions synergiques chimiques trypanocides dans lesquelles intervient le 205 B-309 F. *C. R. Soc. de biol.*, 4 févr. 1933, t. 112, p. 448.

— De l'action synergique de l'arsenic et de l'antimoine dans le traitement du nagana expérimental de la souris. *Bull. Soc. path. exot.*, 1935, n° 4, p. 324.

— Sur quelques difficultés de l'application clinique des résultats expérimentaux relatifs au traitement des trypanosomoses et sur la thérapie synergique de ces infections. *Biol. méd.*, avril 1936, p. 190 (leçon faite au Collège de France le 8 févr. 1936).

Launoy (L.) et Prieur (Mlle). — Actions trypanocides synergiques du 205 Bayer et d'un sérum spécifique dans la trypanosomiase expérimentale à T. Brucei de la souris. *Bull. Soc. path. exot.*, 1931, p. 311.

Launoy, Nicolle et Prieur (Mlle). — De l'action trypanocide synergique du 205 B-309 F et de quelques composés organiques d'antimoine sur l'infection expérimentale à T. congolense de la souris et du cobaye. *C. R. Soc. de biol.*, 1931, t. 106, p. 712.

Le Dantec. — Pathologie exotique, 1911.

— Précis de pathologie exotique. Doin, 1929.

Lefrou. — Contribution à la posologie du stovarsol. Le stovarsol à doses hebdomadaires dans le pian. *Bull. Soc. path. exot.*, oct. 1925, p. 661.

Léger (André). — Le stovarsol dans le pian. *Bull. Soc. path. exot.*, nov. 1923, p. 635.

Léger (Marcel). — Le pian et sa quasi-disparition de certains pays d'Amérique. *Bull. Soc. path. exot.*, juin 1928, p. 428.

Léger (Marcel). — Le danger des arsénobenzènes aux colonies. Leur emploi raisonné et dûment contrôlé. *Bull. Soc. path. exot.*, 1931, p. 394-405.

— Considérations sur le traitement de la syphilis chez les indigènes de nos colonies. *Bull. Soc. path. exot.*, 1931, p. 434.

Léger et Ringenbach. — Le mécanisme d'action des dérivés arsenicaux dans les trypanosomiases. *Ann. Inst. Pasteur*, 1912, p. 604.

Le Scouézec. — Syphilis avec réactions méningées et pian dans le Cameroun. Etude du liquide céphalo-rachidien. *Arch. Inst. Prophylact.*, n° 6, 1934, p. 186-189.

Lesné et Ardoin-Linossier (Mme). — Du rôle joué par l'organisme dans certains cas d'arséno-résistance. *Bull. Soc. franç. de derm. et de syph.*, févr. 1931, p. 220.

Levaditi et Mutermilch. — Salvarsan et ambocepteurs. *Bull. Soc. path. exot.*, 8 juill. 1914.

Levaditi et Nattan-Larier. — Contribution à l'étude microbiologique et expérimentale du pian. *Ann. Inst. Pasteur*, 1908.

Levaditi (G.), Pinard (M.), Even (R.). — L'halarsol, sa valeur thérapeutique dans la syphilis, ses rapports avec les arséno-résistances et les réactions sérologiques. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 16 mars 1931, 497.

Lissner. — Yaws, successful treatment with intra-muscular and subcutaneous injections of myosalvarsan at hospital of San Carlos milling company San Carlos, Occidental Negros. *Journ. Phil. Islands M. A.*, 8, 372-374, août 1928.

Lortat, Jacob et Solente. — Association d'arséno-résistance et de négativité du B.-W. au cours des syphilis récentes. *Soc. de derm. et de syph.*, 1928, p. 899.

Maas. — Frambœsia in Liberia Treatment of bismogénol (bismuth préparation). *Arch. f. Schiff. u. Trop. Hyg.*, 32, 221-229, mai 1928.

Manson (Patrick). — Tropical diseases, 4e éd., Cassel et Cie, 1907.

Manson-Bahr (Philip). — Manson's Tropical Diseases. Cassel et Cie.

Marqueissac (H. de). — Emploi de principaux médicaments spécifiques dans le traitement de la maladie du sommeil et utili-

sation de ces médicaments dans les traitements associés. *Gaz.hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 27 janv. et 3 févr. 1935, vol. 56, nos 4 et 5, p. 56 et 67.

Martin (P.-L.). — Les syphilis arséno-résistantes. Thèse Bordeaux, 1931.

Massias. — Le traitement du pian par le stovarsol. *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, janv. 1925.

Mattlet. — Traitement des lésions pianiques par les sels de bismuth. *Ann. Soc. belge de méd. trop.*, 1924.

Mesnil et Brimont. — Sur les propriétés des races de trypanosomes résistantes aux médicaments. *Ann. Inst. Pasteur*, 1908, p. 856.

— Sur une race de trypanosomes résistante à l'émétique et sur l'évolution *in vitro* de la résistance. *C. R. Soc. de biol.*, 1908, vol. 64, p. 820.

— Sur les propriétés des races résistantes à l'atoxyl et aux sérums. *C. R. Soc. de biol.*, 1908, vol. 64, p. 637.

Miguens. — Traitement actuel du pian. *Bull. méd. Katanga*, 1930.

Milian. — Activation de la syphilis par le traitement antisyphilitique. *Paris médical*, 1928.

— Les conflits thérapeutiques dans la syphilis. *Arch. derm. de l'Hôp. Saint-Louis*, juill. 1929.

— Arséno-résistance des tréponèmes. Sensibilisation de l'organisme par les traitements arsenicaux prolongés. Soc. de derm. et de syph., 1910.

Misaizu. — Immunologic studies of spirochetoses cutaneous inoculation with framboesia folloved by intravenous inoculation with syphilis and vice-versa. *Lues : Bull. Soc. jap. de syph.*, 8, 11-12 oct. 1932, et 8, 15-16 déc. 1932.

— Immunologic study of spirochetosis; reaction of primary inoculation scars after intravenous reinfection with framboesia. *Lues : Bull. Soc. jap. de syph.*, 9-10 avril 1933.

— Réinfection in experimental Framboesia of rats. *Acta Dermat.*, 20, 124, 1932.

Misaizu. — Reaction of primary inoculation scars after intravenous reinfection with heterologous strains of syphilis and framboesia. *Lues : Bull. Soc. jap. de syph.*, 9, 17-18 août 1933.

Miyao. — Experimental Inquiry into the possibility of transmission of Yaws by leeches. *Phil. Journ. of sc.*, avril 1932, V, 47.

— The Wassermann reaction in Philippine monkeys. *Phil. Journ. of sc.*, sept. 1929, XL.

Monserrat (C.). — Comparative serologic study of Vernes, Wassermann and Kahn reactions in experimental treponematous. *Phil. Journ. of sc.*, oct. 1931.

— Effect of neosalvarsan treatment on late positive Vernes, B.-W., and Kahn reactions in Philippine monkeys inoculated with yaws or both yaws and syphilis. *Phil. Journ. of sc.*, 51, 435-443, août 1933.

Montel. — Conférence sur l'évolution clinique du pian. *Bull. Soc. path. exot.*, 18 avril 1928, XXI.

— Conférence sur hygiène, prophylaxie et traitement du pian. 15 avril 1929, Collect. Gr. end. trop., 1930.

— A propos de la communication de Barlowatz sur le traitement du pian. *Bull. Soc. path. exot.*, 14 nov. 1928.

— Le chancre pianique (lésion primaire d'inoculation). *Bull. Soc. path. exot.*, 14 nov. 1928, XXI, p. 785.

— A propos de la communication de T. von Bülow sur un cas de surinfection dans le pian. *Bull. Soc. path. exot.*, 9 nov. 1932, p. 946.

— Le chancre pianique. *Bull. Soc. path. exot.*, 1936, p. 860.

Montel et Couput. — Lésions ostéopériostiques tertiaires dans le pian. *Bull. Soc. path. exot.*, déc. 1932, p. 1032.

Mouchet et Dubois. — Le traitement du pian et de la syphilis par le salvarsan dans la pratique indigène. *Bull. Soc. path. exot.*, janvier 1913.

Mucci. — La protéinothérapie dans la syphilis. *Gior. Ital. di derm. sif.*, V, 1925.

Murata (T.). — Myosalvarsan in yaws. Lues : 5-15 oct. 1930.

Nattan-Larrier. — Le pian et son spirochète. *Paris médical*, 1911-1912, p. 336.

Neisser, Baermann et Halberstadter. — Exper. Versuche über Framb. tropica in Affen. *Münch. Med. Wochenschr.*, 1906.

Nguyen van Tung. — Le pian en Cochinchine et la séro-réaction de Vernes au péréthynol. *Arch. Inst. prophyl.*, 1931, t. III, n° 4, p. 535.

— Le pian en Indochine française. Thèse Paris, 1924.

— Le liquide céphalo-rachidien dans le pian. *Bull. Soc. méd. chir. Indochine*, 13, 1015, oct. 1935.

Nichols. — Communication préliminaire sur l'action de la préparation 606 d'Ehrlich, etc. *La chimiothérapie expérimentale*, 1911.

Nicolas. — A propos du pian. *Bull. Soc. path. exot.*, 1908.

Nicolas, Lacassagne et Froment. — Les syphilis novarséno-résistantes. Etude clinique et pathogénique. Déductions pratiques. *Presse médicale*, 1930, n° 31, 16 avril.

Nicolas, Lacassagne et Legrain. — Syphilis conjugale arséno-résistante. *Soc. de dermat. et syph.*, mai 1930.

Nicolas, Lacassagne et Massia. — Sur la fréquence croissante des syphilis arséno-résistantes dans la région lyonnaise. *Soc. de derm. et syph.*, p. 132, 1928.

Nitsen (Van). — Therapy of children with stovarsol. *Rev. de med. et d'hyg. trop.*, mai-juin 1927.

— Treatment of yaws with tréparsol. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 175, nov. 1927.

— Traitement et prophylaxie du pian au Congo belge. *Bruxelles médical*, 26 mai 1929, p. 861.

— Pian et syphilis. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, juin 1933.

Occhino et Kernkampf. — Le traitement du pian par les injections intraveineuses de sulfate de cuivre. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 31 déc. 1934, p. 397-404.

Palmer. — The treatment of yaws by salts of bismuth. *Proc. Assam. Branch. Brit. med. ass.*, 1924.

Pardo-Castello (V.). — In Cuba; discussion of familial epidemies, recently observed. *Vida nuova*, 30, 434-444, déc. 1932.

Parsons (R. P.). — Bismuto Yatreen A and B in treatment of Yaws. *U. S. Nav. Med. Bull.*, 25 janv. 1927.

Parsons (R. P.). — Spinal fluid in tropical Syphilis. *U. S. Nav. Med. Bull.*, 26 oct. 1928.

Paulet. — Mémoire sur le yaws, pian ou framboesia. *Arch. gen. de med.*, 1848, t. XVII.

Pearce et Brown. — Distinctive characteristics on infections produced by treponema pertenue in the rabbit. *Journ. of exper. med.*, 1925.

Petges. — Critique des traitements par l'arsenic. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 20 mars 1929.

Petges (G.), Petges (A.) et Beaumont. — A propos de deux cas d'arséno-résistance. *Journ. de méd. de Bordeaux*, n° 26, 1932, p. 717.

— Observations de la syphilis arséno-résistante. Soc. anatomo-clinique de Bordeaux, séance du 2 mai 1932.

Pinard, Vernier et Mlle Versini. — Syphilis arséno-résistantes. *Bull. Soc. derm.*, 1929.

Rakotomihamina. — Le pian à Madagascar. Thèse Montpellier, 1934.

Ravaut. — L'arséno-résistance au cours du traitement de la syphilis par l'hectine et l'arsénobenzol. Soc. méd. des Hôp., 1910, p. 693.

Reed. — Treatment of framboesia with salvarsan. *U. S. Nav. Med. Bull.*, Washington, 1913, t. VII, p. 220.

Richet (Ch. fils) et Dublineau. — Pyréthothérapie associée ou non à l'arsénothérapie dans la trypanosomiase expérimentale de la souris. *C. R. Soc. de biol.*, févr. 1932, t. 109, p. 641.

Rigollet. — A propos de la communication de Marcel Léger sur l'emploi des arsénobenzènes aux colonies. *Bull. Soc. path. exot.*, 1931, p. 404.

Ringenbach et Guyomarc'h. — La lèpre et le pian en A. E. F. et au Cameroun. *Bull. Soc. path. exot.*, mars 1915.

Rousseau. — Note sur la syphilis et le pian au Cameroun. *Bull. Soc. path. exot.*, 1919, p. 407.

Ruberti-Fiera (E.). — Yaws : symptômes, diagnosis, treatment, and prevention in Somalia; Cases. *Ann. di Med. Nav.*, 2, 321-332, nov.-déc. 1928.

Ryckevaert, Léger et Mouzels. — Le pian à la Guyanne française. *Bull. Soc. path. exot.*, 1917.

Saunders. — Control of yaws by intensive treatment method. *Ann. Journ. trop. med.*, 17, mai 1937.

Saunders, Kumm et Rerrie. — Rapports entre certains facteurs du milieu et la distribution du pian à la Jamaïque. *Ann. Journ. of hyg.*, t. XXIII, mai 1936, p. 558.

Schaar (van der). — Cerebrospinal fluid in yaws. *Geneesk. tijdschr. V. Nederl. Indie.*, 76, 784-804, mars 1936.

Schamberg et Kladner. — Etude d'un cas de pian contracté en France par un soldat américain. *Arch. derm. and syph.*, janv. 1921.

Schilling. — Framb. tropica in Krause und Brugsch. *Spez. Pathol.*, 1915.

Schnitzer et Silberstein. — Recherches sur la théorie des « chimio-récepteurs »; le chimio-récepteur-sulfydril et les phénomènes d'interférences. *Trop. Dis. Bull.*, mai 1928, vol. 25, p. 347.

Schöbl (O.). — Immunity in yaws. *Journ. of the Phil. Isl. med. assoc.*, 1920 et 1927.

— Experiments concerning immunologic reciprocity between Yaws and Syph. *Phil. Journ. of sc.*, oct. 1930, vol. 43.

— The duration of antitreponematous Immunity. *Phil. Journ. of sc.*, déc. 1930.

— Coexistent infection with Yaws and Syphilis. *Phil. Journ. of sc.*, 1931.

— Further experiments concerning Immunity in Treponematous infections. *Phil. Journ. of sc.*, oct. 1931.

— Interpretation of the Law of Brown and Pearce that Govern the course of Treponematous. The prospects of vaccination and vaccinetherapy. *Trop. deseas. Bull.*, mai 1932.

Schöbl et Garcia. — Serologie reciprocity between Yaws and Syphilis. *Phil. Journ. of sc.*, 1930, p. 203.

Schöbl et Hasselmann. — Relation entre le pian et la syphilis. *Trop. deseas. Bull.*, 1932, vol. XXIX.

Schöbl et Miyao. — Immunologic relation between Yaws and Syph. *Phil. Journ. of sc.*, sept. 1929, XL.

Schöbl, Tanabe et Miyao. — Preventive immunization against Treponematous infection. *Phil. Journ. of sc.*, juin 1930, vol. 42.

Sellars. — Immunity in yaws. *Phil. Journ. of. sc.*, 1923.

Selwyn-Clarke. — Exhibition of stovarsol in treatment of framboesia in the ashanti. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg.*, 20 janv. 1927.

Silberstein. — Zur Frage der Salvarsan resistanten Lues. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1924.

Sharp. — Yaws, its treatment as an economic problem in Africa. *Journ. Trop. Med.*, 30, 15 janv. 1927.

Sicé (A.). — La trypanosomiase humaine en Afrique intertropicale. Vigot, édit., 1937, Paris.

Singer (E.), Kotrba (J.) et Fischl (V.). — Au sujet des thérapeutiques associées. *Trop. Dis. Bull.*, janv. 1935, vol. 32, n° 1, p. 24.

Stell (C. R.). — With bismuth sodium potassium tartrate compared with that by neokharsivan (neo-arsphenamine). *Journ. trop. med.*, 1er nov. 1927.

Takesaki. — Contribution to the clinical study of Yaws. *Act. dermat.*, 1924.

Tanon et Jamot. — Traitement du pian par le stovarsol. *Rev. méd. hyg. trop.*, janv. 1924.

Thieme. — Meine Erfahrungen über 1137 Salvarsaninjektionen bei Framboesie in Samoa. *Arch. f. Schiff. u. Trop. Hyg.*, 1925.

Todd (K.W.). — Halarsol (arsenic compound) in treatment of Yaws; août 1929.

— Halarsol in Yaws. *Tr. roy. Soc. trop. med. and hyg.*, juin 1931.

— Halarsol in Yaws. *Journ. trop. med.*, 36, 233-235, août 1933.

Toullec. — Syphilis et pian (unicisme et dualisme). *Hygiène sociale*, 10 janv. 1932, t. VIII.

Tournier. — Traitement du pian par injections sous-cutanées de novars. *Bull. Soc. path. exot.*, avril 1932.

Tropical Diseases Bulletin London. — Le pian, 1925 à 1937.

Turner. — Resistance of Yaws and Syphilis patients to reinoculation with Yaws spirochetes. *Ann. Journ. hyg.*, 23 mai 1936, p. 431-448.

Turner et Saunders. — Rapport de la Commission du pian de la Jamaïque pour 1933. Kingston, Jamaïque, B. W. I.

— Le pian à la Jamaïque : I. Etude épidémiologique de deux communautés rurales; II. Plan de lutte basé sur le traitement. *Ann. Journ. of hyg.*, XXI, 1935, p. 483.

Venancio da Silva. — Traitement du pian par le salicylate de bismuth. *Bull. off. intern. d'hyg. publ.*, t. XXI, 1919, p. 1412.

Vera (B. de). — Kahn positive lepers treated with neosalvarsan. *Journ. Phil. Islands M. A.*, 9, 318-320, sept. 1929.

Violle. — Sur un cas de pian observé en France *Bull. Soc. pathol. exot.*, 1917.

Voegtlin, Dyer, Helen et Miller. — Résistance des trypanosomes aux médicaments, en particulier aux arsenicaux. *Journ. pharm. and exper. therap.*, 1924, vol. 23, p. 55.

Watrin (J.). — A propos de l'arséno-résistance. *Soc. de derm. et syph.*, 1928, p. 519.

Weill (J.). — La syphilis arséno-résistante. *L'art méd.*, n° 179, mars 1934.

Williams. — Antimony and potassium tartrate in treponematosis. *U. S. Nav. Med. Bull.*, 27, 386-388, avril 1929.

Yorke (W.). — Au sujet de la résistance des trypanosomes aux médicaments. *Brit. Med. Journ.*, 8 oct. 1932, p. 668.

— Contribution au côté biologique de la chimiothérapie. *Riv. di Malariologia*, 1935, vol. 14, suppl. au n° 3, p. 53.

Yorke (W.), Adams et Murgatroyd. — L'action du sérum humain et sa signification sur les trypanosomes pathogènes. *Ann. of trop. and. paras.*, 1930, vol. 24, p. 115.

Yorke (W.), Murgatroyd, Hawking. — Action *in vitro* de certains composés arsenicaux et antimoniaux et du Bayer 205 sur le T. rhodesiense et sur les souches de ce parasite résistantes à l'atoxyl et à l'acriflavine. *Ann. of trop. and paras.*, 1931, vol. 25, p. 313.

YORKE (W.), MURGATROYD, HAWKING. — Obtention des souches résistantes de trypanosomes par la tryparsamide *in vitro*. *Ann. of trop. and paras.*, 1931, vol. 25, p. 521.

— Recherches sur la nature de la résistance aux médicaments. *Ann. of trop. and paras.*, 1931, vol. 25, p. 351.

— Dix observations récentes au sujet de la transmission par la glossine de la résistance à la tryparsamide. *Ann. of trop. and paras.*, 13 mars 1933, p. 157.

— Effet du passage à travers la glossine sur la résistance d'une race de trypanosomes résistants à la tryparsamide. *Brit. Med. Journ.*, 4 févr. 1933, p. 176.

— La résistance d'une race de trypanosomes résistant aux médicaments est-elle modifiée par l'inoculation dans un autre hôte ? *Ann. of trop. med. and paras.*, t. 26, 1932, p. 215; *Trop. Dis. Bull.*, févr. 1933, vol. 30, p. 111.

TABLE DES MATIERES

Pages

AVANT-PROPOS 11

INTRODUCTION 13

HISTORIQUE 19

CHAPITRE PREMIER. — **Les arséno-résistances en général** 22

I. *Définition* 22

II. *Classification et formes* 24

III. *Degrés* 26

A. Arséno-résistance atténuée 26

B. Arséno-résistance complète 27

C. Arséno-activation 29

IV. *Pathogénie* 30

A. Comment se crée l'arséno-résistance 30

B. Pourquoi les arséno-résistances sont-elles plus fréquentes depuis ces dernières années ? 35

C. Pathogénie de l'arséno-activation 40

V. *Les caractères de l'arséno-résistance* 41

Conclusions du chapitre premier 42

CHAPITRE II. — **Etude clinique des arséno-résistances et des arséno-récidives dans le pian** 45

I. *Importance et gravité de l'endémie pianique dans les colonies françaises* 45

A. Le pian, maladie très répandue 45

B. Le pian, maladie grave 49

II. *Fréquence et gravité des arséno-récidives dans le pian.* 51

III. *Pian arséno-résistant. Observations cliniques* 60

A. Arséno-rétivité 63

B. Arséno-résistance caractérisée 65

C. Arséno-activation 76

IV. *Déductions pratiques. Conclusions* 81

Pages

CHAPITRE III. — **Etude thérapeutique et prophylactique du pian arséno-résistant et arséno-récidivant** 83

I. *Traitement d'une arséno-résistance installée* 86

II. *Prophylaxie des arséno-résistances et des arséno-récidives.* 92

III. *Conditions de la réalisation pratique de ces mesures* 97

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 107

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 111

20.520. — Bordeaux, Imprimeries Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1937.